

Marta Fernandes dos Santos de Mesquita Gabriel

INSULINOMA EM CÃES

Orientador interno:

Professora Doutora Joana Oliveira

Co-orientador:

Professor Dr. Pedro Almeida

Orientador externo:

Dra. Tânia Marques Dias

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2019

Marta Fernandes dos Santos de Mesquita Gabriel

INSULINOMA EM CÃES

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, no dia 21 de Fevereiro de 2019, com o despacho reitoral nº 39/2019, com a seguinte composição de júri:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor João Martins

Orientador: Professor Doutor Luís Lobo

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2019

Marta Fernandes dos Santos de Mesquita Gabriel

INSULINOMA EM CÃES

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em
Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona
de Humanidades e Tecnologia

Orientador: Professora Doutora Joana Oliveira

Co-orientador: Professor Dr. Pedro Almeida

Orientador externo: Dra. Tânia Marques Dias

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2019

You miss 100% of the shots you don't take.

- Wayne Gretzky

Aos melhores do mundo,

Mãe e Pai!

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, na pessoa da sua Diretora, Professora Doutora Laurentina Pedroso, pela possibilidade de realização desta Dissertação de Mestrado. E principalmente a todos os professores que me transmitiram material e força para concluir esta etapa.

Ao Professor Pedro Almeida, por toda a paciência e dedicação, tanto no trabalho como na minha formação académica.

À Professora Doutora Joana Oliveira, por ter aceite participar neste trabalho.

To the whole VetsNow team, for showing me how good it is to be a doctor and, above all, for all the teachings transmitted; I hope to be able to learn from you again.

À Equipa do VetOeiras e em especial à Dra. Tânia Marques Dias, por todo o empenho e ajuda a nível profissional e pessoal, bem como na realização deste trabalho. E às minhas colegas de estágio, foram um apoio enorme durante esta temporada.

Aos meus companheiros de curso, vocês marcaram o meu percurso pela positiva desde o primeiro dia. À Maggie, porque sem a tua presença tirar este curso teria sido tão mais difícil. À Anabela, porque já nos tinham feito cruzar, mas foi preciso uma segunda oportunidade para percebermos que juntas era tão melhor. À Constança, porque sem a tua energia contagiante nada seria igual. Ao Miguel, porque vais ser sempre o irmão do curso, o companheiro das cabeçadas na parede. Ao Pedro, para que fique registado que todos os anos te vou por a vista em cima!

Ao “carai”, que já foram emprestados, mas esqueçam... São mesmo do coração e sei que vos vou levar comigo! Em especial à Madalena, minha grande companheira tanto de festa como de biblioteca.

Aos amigos que a praxe me deu, porque me fizeram crescer como pessoa e sei que se irá refletir certamente como futura profissional.

À minha mãe, que conseguiu com todo o seu jogo de cintura aguentar cada crise e má disposição, sempre demonstrando que era capaz e que se por acaso eu pensasse em desistir ela estava ali para lutar comigo, a melhor amiga que podia pedir.

Ao meu pai, que sempre me ensinou como dar a volta perante grandes problemas, que me fez acreditar que nós escolhemos o nosso caminho e acima de tudo que me mostrou sempre que qualquer que fosse o meu ele estaria do meu lado.

Às minhas “nhois”, a coisa mais bonita que me podiam ter dado na vida, sem vocês não era de todo capaz.

À minha família, avós, tios e primos, que nunca duvidaram de mim e me apoiaram sempre.

Às irmãs do coração. À Gabi, que nunca me deixou hesitar por um segundo que fosse. À Rita, que desde sempre fez parte da minha vida.

Ao Bruno, que desde a altura dos óculos de mergulho me fez perceber que este percurso só fazia sentido se fosse ao lado dele.

Resumo

Os insulinomas são neoplasias das células β , maioritariamente malignas, que apresentam excesso de secreção de insulina, e assim, de forma autónoma e independente da concentração da glicose plasmática, provocam hipoglicemias persistentes. A sua elevada capacidade de metastização (principalmente no fígado, gânglios linfáticos e omento), reflete-se intensamente na evolução do quadro clínico e na determinação do prognóstico. Considera-se uma doença rara em cães e de diagnóstico pouco frequente, sem predisposição sexual e pouca relação racial, ocorrendo predominantemente entre os 8 e 10 anos de idade em animais de médio/grande porte. O diagnóstico definitivo realiza-se por histopatologia com coloração imuno-histoquímica da massa. Apenas a extirpação cirúrgica pode ser a base do tratamento, todavia agentes hiperglicemiantes podem ser administrados como cuidados paliativos.

O seguinte trabalho realizou-se no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, no qual o tema abordado e desenvolvido foi insulinomas em cães. Inicialmente, refere-se uma pequena revisão bibliográfica, seguida da apresentação de 3 casos – 1 de diagnóstico definitivo e os restantes de diagnóstico presuntivo de Insulinoma. Tendo sido, a suspeita, sustentada pelas manifestações clínicas, bem como pela regressão das mesmas aquando do tratamento cirúrgico ou com agentes hiperglicemiantes.

Palavras-chave: Hipoglicemia; Hiperinsulinismo; Células β ; Pâncreas Endócrino; Insulinoma;

Abstract

Insulin-secreting tumours are β cells neoplasms, which are mostly malignant, that due the excessive insulin secretion, by an autonomous and independent means of the plasma glucose concentration, lead to persistent hypoglycaemias. Its high metastasis rate – which mainly appears in the liver, lymph nodes and omentum – reflected not only upon the progression of the disease, but also on the prognostic. Therefore, it is considered as a rare disease in dogs and its diagnostics is scarce, without sexual predisposition and low racial correlation, occurring predominantly between the ages of 8 and 10 in medium/large-sized breeds. The definitive diagnosis is obtained for histopathology with immunohistochemical staining of the mass. Solely the surgical excision could be the cornerstone of its treatment; however, hyperglycemic agents may be applied in palliative care.

The following report was carried out within the scope of the achievement of the Integrated Master's degree in Veterinary Medicine, in which the subject addressed and discussed was insulin-secreting tumours in dogs. In the first place, there is a short literature review and, secondly, there is a presentation and discussion of three cases – 1 of definitive diagnosis and the remaining presumptive diagnosis of insulinoma. The suspicious was sustained by the clinical manifestations, as well as its regression during the surgical treatment or with hyperglycaemic agents.

Key-words: Hypoglycemia; Hyperinsulinism; β cells; Endocrine Pancreas; Insulin-secreting tumours;

Lista de Abreviaturas

ACR – Aminoácidos de cadeia ramificada

ACTH - Hormona Adrenocorticotrófica

ALT – Alanina Aminotransferase

CAMV – Centro de Atendimento Médico-Veterinário

CRI – Infusão de taxa contínua

DFI – Intervalo livre de doença, sigla anglo-saxónica de *disease-free interval*

DL – Decilitro, unidade básica do Sistema Internacional de Unidades

FA – Fosfatase Alcalina

GH – Hormona de Crescimento, sigla anglo-saxónica de *growth hormone*

ICC – Índice de Condição Corporal

IGF-1 - Fator de Crescimento semelhante à Insulina-1, sigla anglo-saxónica de insulin-like growth factor-1

PLI – *Pancreatic-specific Lipase*

PP – Polipéptido Pancreático

RCP – Reanimação Cardiopulmonar

RTA – Acidente rodoviário, sigla anglo-saxónica de *Road Traffic Accident*

SC – Sub-Cutânea

SNC – Sistema Nervoso Central

SPN – Síndrome Paraneoplásico

ST - Tempo de Sobrevida sigla anglo-saxónica de *survival time*

TC – Tomografia Computorizada

TLI – *Trypsin-like Immunoreactivity*

TRC – Tempo de Repleção Capilar

Índice

Agradecimentos	3
Resumo	5
Abstract	6
Lista de Abreviaturas	7
Índice	8
Índice de Figuras	11
Índice de Tabelas	12
I. CASUÍSTICA DO ESTÁGIO	13
II. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO	16
1. Introdução	16
1.1. Pâncreas	16
1.1.1. Anatomia	16
1.1.1.1. Vascularização	17
1.1.1.2. Inervação	18
1.1.2. Histologia	18
1.2. Hormonas pancreáticas	19
1.2.1. Insulina	20
1.2.1.1. Contra-regulação Glucagon/Insulina	21
1.2.1.2. Somatostatina	21

1.2.1.3. Relação com o polipéptido pancreático.....	21
1.3. Neoplasia das Ilhotas de Langerhans	22
1.3.1. Insulinoma	22
1.3.2. Epidemiologia.....	23
1.3.3. Etiologia	23
1.3.4. Manifestações clínicas	23
1.3.4.1. Síndrome Paraneoplásico do Insulinoma.....	25
1.3.5. Diagnóstico	25
1.3.5.1. Diagnósticos Diferenciais de Hipoglicemia.....	26
1.3.5.2. Alterações laboratoriais	26
1.3.5.3. Alterações imagiológicas	28
1.3.5.3.1. Radiografia	28
1.3.5.3.2. Ecografia	29
1.3.5.3.3. Tomografia Computorizada	29
1.3.5.3.4. Cintilografia com recetores de somatostatina	31
1.3.5.3.5. Exame Histopatológico	31
1.3.5.4. Estadiamento do Insulinoma	31
1.3.6. Tratamento	32
1.3.6.1. Médico	33
1.3.6.2. Cirúrgico	35
1.3.7. Prognóstico	37

2. Material e Métodos	39
3. Estudo de casos clínicos	40
3.1. Caso Niero	40
3.2. Caso Maria	44
3.3. Caso Kiko	47
4. Discussão e Conclusão	50
5. Bibliografia	53
ANEXOS	I
ANEXO I	II
ANEXO II	III
ANEXO III	IV
ANEXO IV	V
ANEXO V	VI
ANEXO VI	VII
ANEXO VII	VIII
ANEXO VIII	IX
ANEXO IX	X
ANEXO X	XI
ANEXO XI	XII
ANEXO XII	XIII
ANEXO XIII	XIV

Índice de Figuras

Figura 1: Esquema da anatomia do pâncreas, adaptado de: (Evans, 1993).....	16
Figura 2: Vascularização do pâncreas; Imagem adaptada de: (Fossum, 2002).....	17
.....	19
Figura 3: Localização do pâncreas e aspetos histológicos dos seus componentes; Imagem adaptada do livro <i>Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals</i> (Reece & Rowe, 2017)	19
Figura 4: TC de pâncreas canino normal, adaptado de: (Wisner & Zwingenberger, 2015)	30
Figura 5: TC com contraste de pâncreas canino com insulinoma, adaptado de: (Wisner & Zwingenberger, 2015)	30
Figura 6: Técnica de remoção de nódulos pancreáticos, retirado de : (Fossum, 2002)36	
Figura 7: Niero, antes do diagnóstico (fotografia gentilmente cedida por: Andreia Baiolote)	40
Figura 8: Tomografia Computorizada Abdominal do Niero	42
Figura 9: Kiko, no processo de diagnóstico (fotografia gentilmente cedida por Pedro Vilar)	47

Índice de Tabelas

Tabela 1: Diagnósticos Diferenciais de Hipoglicemia, adaptado de: (Ettinger & Feldman, 2009; Fernandez, Barton, & Spotswood, 2009)	26
Tabela 2: Fármacos e respectivas dosagens no tratamento médico do Insulinoma, adaptado de: (Herrtage, 2009; Ramsey, 2017)	34
Tabela 3: Fatores de prognóstico e sua utilidade, adaptado de: (Buishand et al., 2014, 2010; Trifonidou et al., 1998)	37
Tabela 4: Análise – Insulina Endógena do Niero	II
Tabela 5: Análise – TLI do Niero	III
Tabela 6: Análises sanguíneas do Niero na altura das crises convulsivas	IV
Tabela 7: Análise da Frutosamina antes e durante a realização da terapia insulínica (Niero)V	
Tabela 8: Análise da Frutosamina durante a realização da terapia insulínica e após resolução da hiperglicemia (Niero)	V
Figura 9: Análise Histopatológica do nódulo pancreático	VI
Tabela 10: Análise – Insulina Endógena (Maria)	VII
Tabela 11: Hemograma e Bioquímicas realizados após a resolução cirúrgica da piómetra (Maria)	VIII
Tabela 12: Teste de estimulação com ACTH (Maria)	IX
Tabela 13: Análise – Insulina Endógena realizada em 2018 (Kiko)	X
Tabela 14: Análise – Ácidos Biliares pré e pós-prandiais (Kiko)	XI
Tabela 15: Teste de estimulação com ACTH (Kiko)	XII
Tabela 16: Análises Sanguíneas durante a fase inicial convulsiva do Kiko	XIII
Tabela 17: Ionograma do Kiko	XIV

I. CASUÍSTICA DO ESTÁGIO

A realização do estágio curricular deu-se em dois estabelecimentos distintos, no Vets Now Glasgow Hospital (VetsNow) localizado na Escócia e no Hospital Veterinário Central da Linha de Cascais (VetOeiras) situado em Oeiras.

O estágio no VetsNow teve duração de 6 semanas, no período compreendido entre 15 de Janeiro de 2018 a 25 de Fevereiro de 2018, totalizando 247 horas. O VetsNow foi escolhido como local de estágio por ser um estabelecimento de referência de emergências e cuidados intensivos, com uma equipa especializada no mesmo, o que permitiu presenciar inúmeros casos e abordagens a situações críticas/urgentes. O hospital engloba, para além da componente de emergências, cirurgia ortopédica, cirurgia de tecidos moles, oncologia e medicina interna. Apesar do meu estágio ter tido como foco principal a componente de emergências e cuidados intensivos, estive presente em todas as restantes áreas.

A casuística de estágio no VetsNow foi dividida pelas áreas/sistemas de Emergências, Endocrinologia, Nefrologia, Digestivo, Hematologia, Respiratório, Ortopedia, Oncologia e outros, especificadas no Gráfico 1. Dentro da área de Emergências a casuística dividiu-se entre Acidente rodoviário (RTA do inglês *Road Traffic Accident*), Reanimação Cárdio-Pulmonar (RCP), Hemoabdómen, Intoxicações, Piómetra, Efusões torácicas e Aneurisma, especificadas no Gráfico 2.

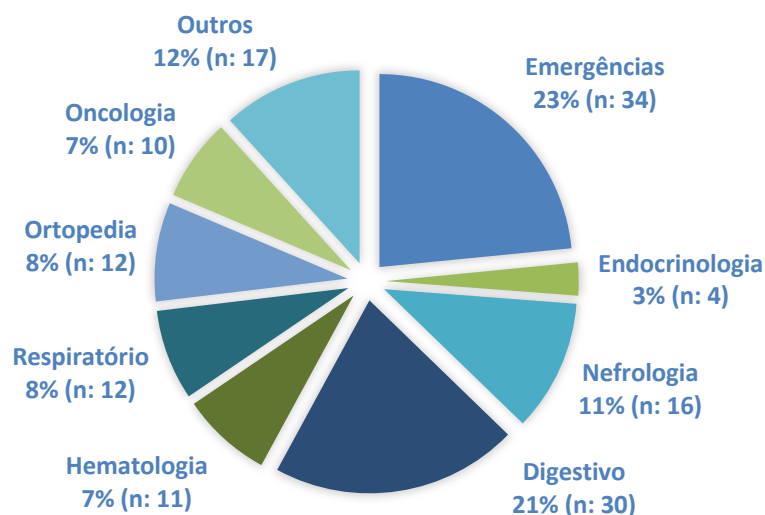


Gráfico 1: Casuística Global de Estágio no Hospital VetsNow; Total: 128 casos

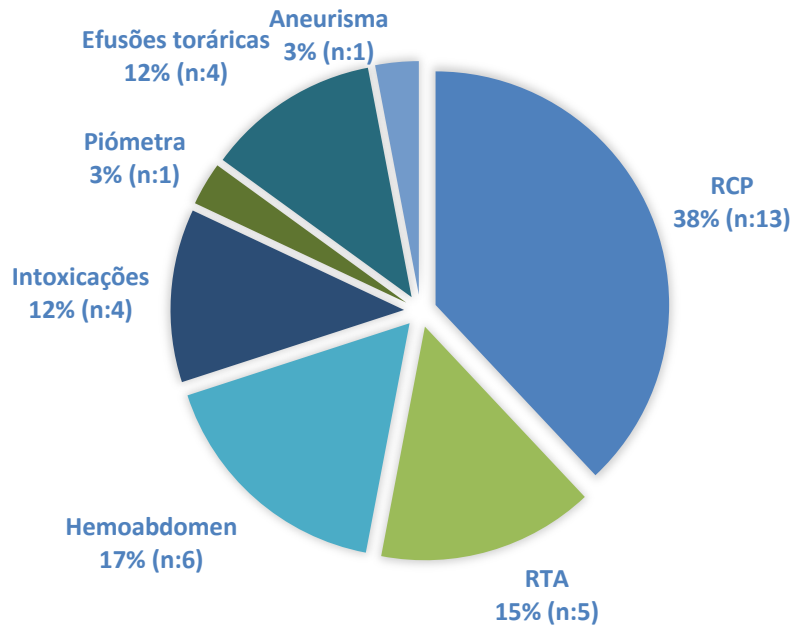


Gráfico 2: casuística percentual dentro da área de Emergências

Legenda: RTA – acidente automóvel, sigla anglo-saxónica de *Road Traffic Accident*; RCP – Ressuscitação Cárdio-Pulmonar

O estágio no VetOeiras teve duração de 17 semanas, desde 5 de Março de 2018 a 29 de Julho de 2018, perfazendo aproximadamente 709 horas. A distribuição das horas foi feita por rotação entre internamento, cirurgias e consultas (Gráfico 3). Em ambos os horários, realizei desde a parte prática (cateterização, colheita sangue, contenções...), discussão de casos, visualização e auxílio em cirurgias. A rotatividade permitiu-me abranger diferentes áreas da medicina, com médicos e enfermeiros responsáveis pelas mesmas.

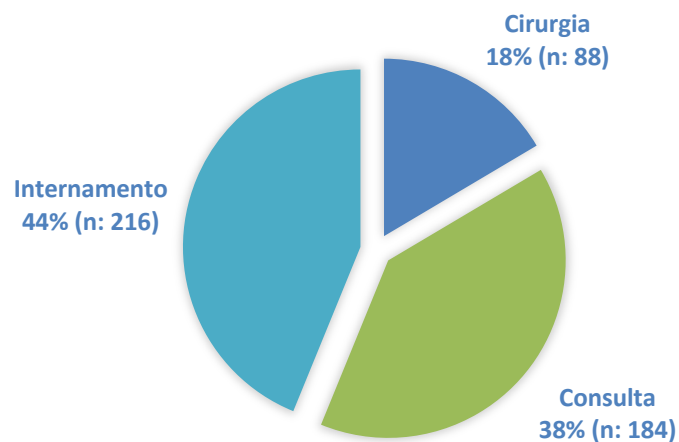


Gráfico 3: Distribuição Global do estágio no VetOeiras, num total de 488 casos.

A casuística de estágio foi dividida pelos sistemas/áreas seguintes: Nefrologia, Ortopedia/Artroscopia, Cirurgia de tecidos moles, Endoscopia, Oftalmologia, Endocrinologia, Cardiologia, Dermatologia, Medicina Geral, Cuidados Intensivos, Infecçiology, Pneumologia, Gastroenterologia, Pâncreas/Fígado e Neurologia, especificadas no Gráfico 4.

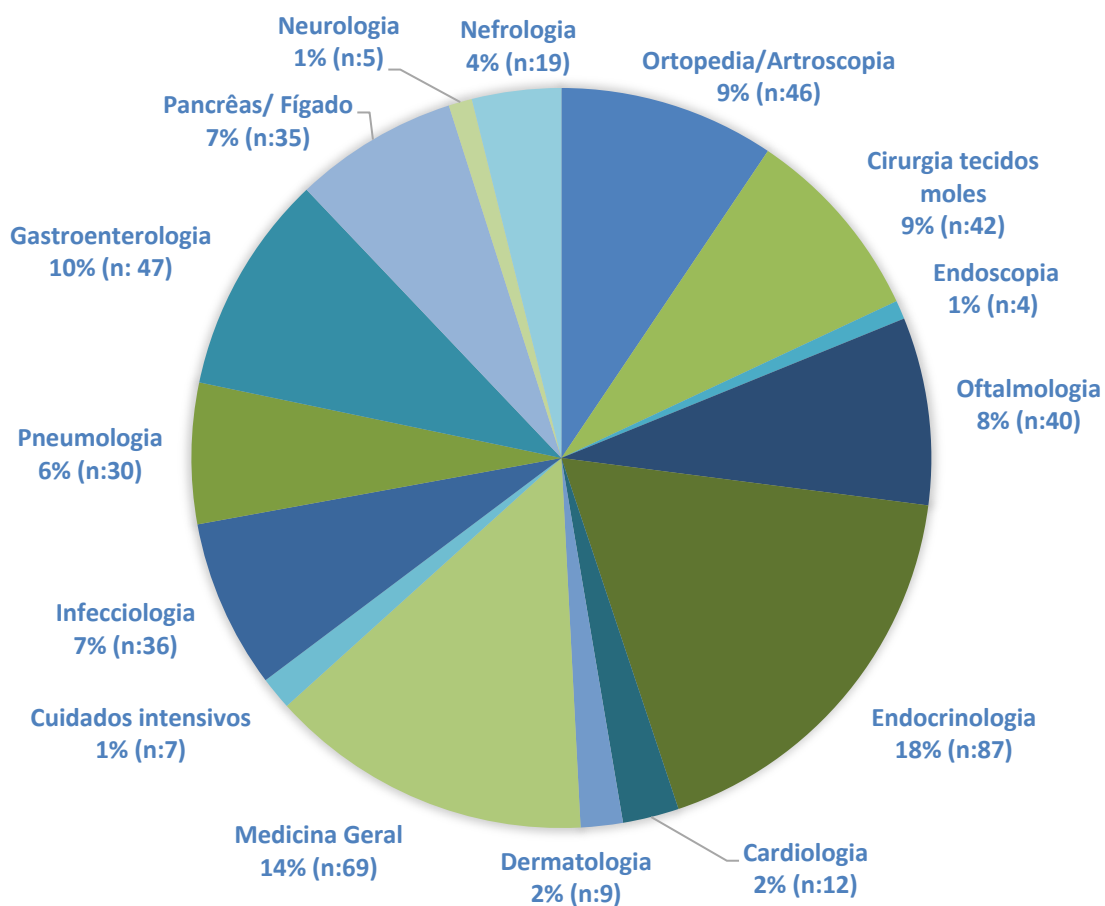


Gráfico 4: Casuística percentual do estágio no VetOeiras (488 Casos)

II. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

1. Introdução

O insulinoma é uma neoplasia maioritariamente maligna (>95%) funcional (produtora de insulina) pertencente às células β das ilhotas Langerhans do pâncreas, pouco comum no cão e raro no gato, conhecido desde 1935. Geralmente ocorre em cães mais velhos, sendo que a idade média são 10 anos, no entanto têm sido relatados casos em animais jovens. (Rijnberk et al., 2010; W. Nelson & Couto, 2015).

1.1. Pâncreas

1.1.1. Anatomia

Na zona epigástrica e mesentérica da cavidade abdominal encontra-se o pâncreas, em forma de V invertido junto à porção caudomedial do piloro do estômago, o corpo do órgão une dois lobos, fazendo um ângulo de 45°, nodulares irregulares: duodenal (direito) e esplênico (esquerdo), referentes às mesmas localizações, conforme se pode observar na Figura 1 (Rijnberk et al., 2010; Evans & Lahunta, 2013; Tsuchitani et al., 2016).

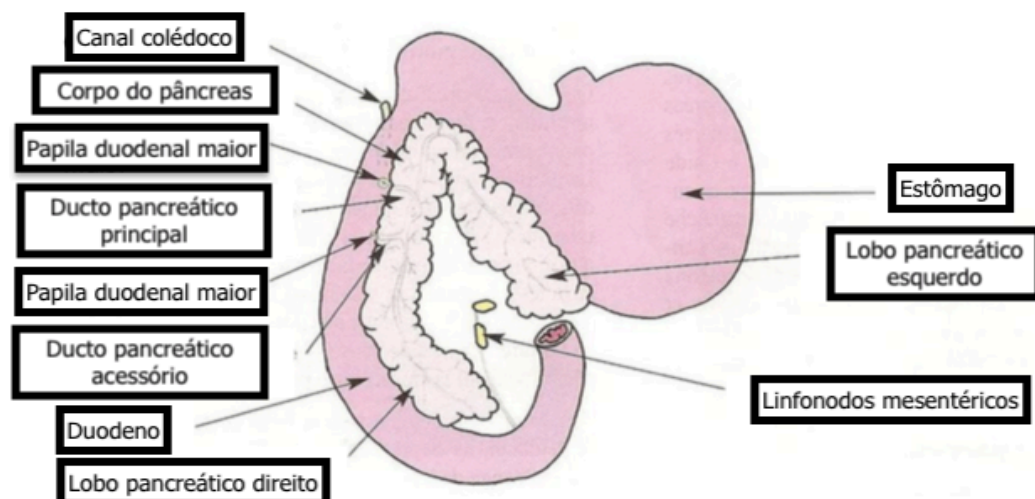


Figura 1: Esquema da anatomia do pâncreas, adaptado de: (Evans, 1993)

Considerado uma glândula alongada, o pâncreas, tem uma cor rosada dentro do abdômen de um animal vivo e saudável. Quanto à sua anatomia, pode diferir dentro da mesma espécie de indivíduo para indivíduo. Junto ao duodeno encontra-se o lobo direito, unindo-se a este através dos ductos excretores principal e acessório que desembocam respectivamente nas papilas duodenais maior e menor. O ducto principal, mais pequeno do que o ducto acessório que normalmente está associado ao ducto biliar, pode estar ausente em alguns animais. E geralmente os dois ductos interligam-se dentro do pâncreas, porque o parênquima da glândula é elaborado à volta dos mesmos. Quando estes não comunicam o ducto pancreático drena o lobo direito, ou o pâncreas ventral embrionário, e o ducto pancreático acessório drena o lobo esquerdo ou o pâncreas dorsal embrionário (Nielsen & Bishop, 1954; Evans & Lahunta, 2013).

1.1.1.1. Vascularização

A vascularização divide-se consoante a localização, o lobo pancreático direito recebe ramos pancreáticos das artérias pancreático-duodenal cranial e caudal e o lobo esquerdo recebe o ramo pancreático da artéria esplénica, ramos da artéria hepática e, próximo ao corpo pancreático, ramos da artéria gastroduodenal. Próximo à extremidade livre do lobo esplénico podem existir pequenos ramos provenientes da artéria celíaca (Evans & Lahunta, 2013).

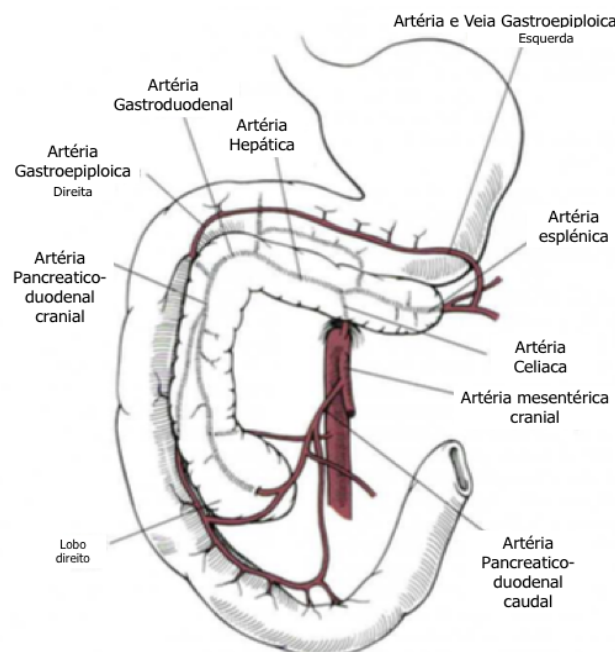


Figura 2: Vascularização do pâncreas; Imagem adaptada de: (Fossum, 2002)

A veia pancreático-duodenal caudal é a principal veia do lobo direito do pâncreas, garantindo também a drenagem da extremidade do lobo esquerdo próxima ao corpo do órgão. O restante lobo é drenado pelas veias esplênica e pancreático-duodenal caudal. A drenagem linfática realiza-se nos gânglios linfáticos duodenal, hepático, esplênico e jejunal (Evans & Lahunta, 2013).

1.1.1.2. Inervação

A inervação parassimpática tem como proveniência o tronco vagal dorsal, do qual saem fibras que acompanham o ramo esplênico da artéria celíaca e a artéria cranial ao longo do ramo pancreatoduodenal caudal. Relativamente à parte simpática, os plexos celíaco e mesentérico são responsáveis pela inervação do órgão (Mccrea & Ch, 1924; König et al., 2011; Evans & Lahunta, 2013).

1.1.2. Histologia

Segundo Junqueira & Carneiro, (2008), o pâncreas é uma glândula mista, a porção hormonal constituída pelas células endócrinas agrupadas em ilhotas de Langerhans e a porção exócrina classificada como glândula acinosa que produz enzimas digestivas e armazena-as na forma inativa, para que não haja digestão do próprio órgão.

Acredita-se que a localização das células β , relativamente às ilhotas de Langerhans, difere entre a periferia e o centro, consoante o animal, no entanto na maioria dos gatos e cães encontram-se na periferia das ilhas (Wieczorek et al., 1998; Beringue et al., 2002; Barrett et al., 2010).

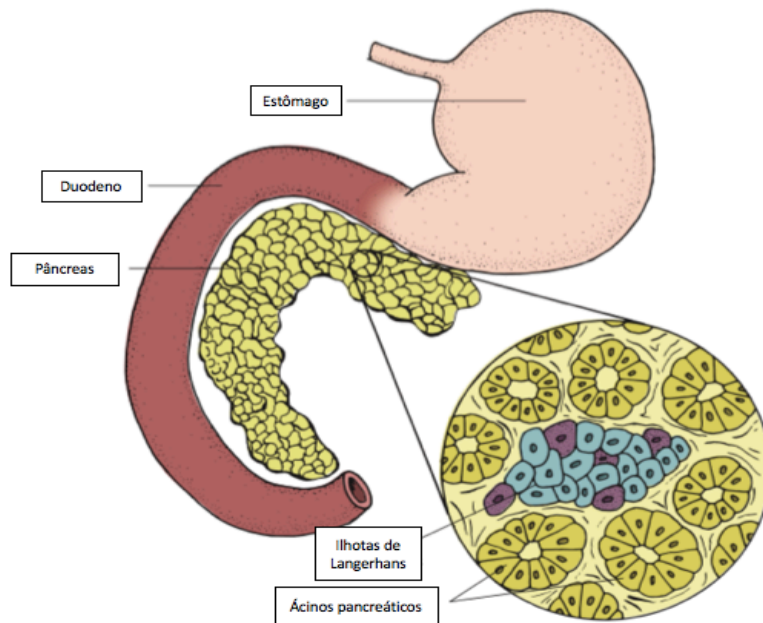


Figura 3: Localização do pâncreas e aspectos histológicos dos seus componentes; Imagem adaptada do livro *Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals* (Reece & Rowe, 2017)

1.2. Hormonas pancreáticas

As ilhotas de Langerhans constituem cerca de 2% do pâncreas. Constituídas maioritariamente por células β , perfazem cerca de 70% das ilhotas, que secretam insulina. A restante parte divide-se em: células α (20%), produtoras de glucagon, e células δ (10%) secretoras de somatostatina e polipéptido pancreático (PP) (Barrett et al., 2010; Reece et al., 2015).

As hormonas pancreáticas têm funções diferentes, estando envolvidas no controlo do metabolismo, maioritariamente na homeostasia da glicose. Relacionam-se entre si, de forma a estabilizar os níveis de glicose no sangue e a minimizar desperdícios hormonais (Jo et al., 2013; Garzilli & Itzkovitz, 2018).

1.2.1. **Insulina**

A insulina é um polipéptido constituído por duas cadeias (A e B) de aminoácidos interligadas por pontes de dissulfureto (estabilizadoras da proteína), dentro da sua composição existem pequenas diferenças segundo a espécie notáveis a nível das posições 8,9 e 10 da cadeia A (Klein, 2013).

O precursor da insulina, pré-pro-insulina, encontra-se nas células β , após a primeira clivagem denomina-se de pro-insulina que é processada e armazenada. Imediatamente antes da sua secreção, uma última clivagem separa o péptido C (molécula de ligação das duas cadeias) e a insulina (Klein, 2013).

As células β sintetizam, armazenam e segregam a insulina, sendo estimuladas por nutrientes, aminoácidos e lípidos. A glicose considera-se o nutriente principal para a produção e libertação da hormona, e como as células estão em constante produção, a resposta, ou libertação, a uma situação aguda é rápida. Quando a concentração de glicose excede aproximadamente 110 mg/dL (6,1 mmol/L) a insulina é secretada e libertada, a fim de diminuir os níveis de glicemia (Feldman & Nelson, 2004; Oriá et al., 2016).

O excesso de glicose não só induz a produção de insulina, como também potencia a exocitose da insulina (devido a um aumento da concentração citoplasmática de cálcio), despolariza progressivamente o potencial de membrana das células β (por baixa concentração de potássio), reduz a atividade dos canais de potássio regulados por ATP (glicose ao entrar nas células β metaboliza-se em ATP e fecha os canais de potássio) e reduz a repolarização do potencial de ação das mesmas células (Ettinger & Feldman, 2009; Rebelato et al., 2018).

A secreção de insulina ocorre de modo bifásico, a primeira fase é intensa com declínio rápido, e a segunda fase, ocorre na persistência do estímulo glicémico, o seu aumento é progressivo, bem como o declínio. Aquando da sua formação há a libertação de um péptido (péptido C), que após uma clivagem se separa da insulina (Oriá et al., 2016). Para concentrações basais de glicose o valor normal de insulina seria entre 10-40 mU/L (Siliart & Stambouli, 1996).

1.2.1.1. Contra-regulação Glucagon/Insulina

A homeostasia da glicose baseia-se no antagonismo entre o glucagon e a insulina, em resposta a níveis aumentados de glicemia há secreção de insulina e cessação imediata da neoglicogénese por parte do fígado. A insulina promove também a absorção sistémica da glicose e o seu armazenamento em diversos tecidos (fígado e músculo). Contrariamente, em casos de hipoglicemia, o glucagon induz a libertação de glicose hepática (Mackrell et al., 1969; Garzilli & Itzkovitz, 2018).

O *feedback* entre as duas hormonas considera-se antagonista paradoxal, relativamente à glicose, no sentido em que a secreção de insulina reprime o glucagon, mas por sua vez, o glucagon estimula a produção de insulina. Este fenómeno ocorre para que se evite um pico de hiperglicemia após uma tentativa de compensação perante uma hipoglicemia (Garzilli & Itzkovitz, 2018).

1.2.1.2. Somatostatina

Como referido anteriormente, a somatostatina é produzida nas células δ , inibindo a secreção de insulina ou de glucagon quando estas não são necessárias. As células alfa e beta produzem hormonas de modo a manter constantemente os seus níveis basais, e no caso da insulina e glucagon, se fossem libertadas em conjunto iriam anular a função uma da outra (Jo, 2018).

1.2.1.3. Relação com o polipéptido pancreático

O polipéptido pancreático (PP) inibe a secreção pancreática exócrina e de insulina, retardando o processo digestivo e a absorção de nutrientes a nível circulatório, impedindo um aumento exacerbado de glicose pós-prandial (Sliwinska-Mosson et al., 2017).

1.3. Neoplasia das Ilhotas de Langerhans

A maioria destas neoplasias são endocrinologicamente ativas e, apesar de serem pouco comuns, estão documentados os insulinomas, os gastrinomas (apesar de não ser encontrada no pâncreas adulto é produzidos pelas células das ilhotas fetais) e os glucagonomas (mais raros). Todas estas neoplasias se assemelham histologicamente, ainda assim, as manifestações clínicas variam, bem como a concentração sérica da hormona produzida. O insulinoma considera-se a neoplasia mais comum das ilhotas de Langerhans (Dobson & Lascelles, 2016; J. Rosol & J. Meuten, 2017).

1.3.1. Insulinoma

Num animal saudável a secreção de insulina é regulada pelas concentrações séricas de glicose, ou seja, num quadro de hiperglicemia há maior produção de insulina, de modo a diminuí-la. Essa diminuição deve-se à captação da glicose por tecidos periféricos e ao seu armazenamento sob a forma de glicogénio. No entanto, caso a glicemia se encontre dentro dos parâmetros normais não ocorre libertação de insulina, o que não se sucede no caso de o animal possuir um insulinoma (Dobson & Lascelles, 2016).

As neoplasias das células β , quase sempre malignas (>95%), respondem ao efeito regulador das concentrações séricas de glicose de forma exagerada, e na presença de hipoglicemia mantem a produção e libertação de insulina. (Buishand et al., 2010) A funcionalidade da neoplasia resulta num quadro de hipoglicemia induzida por hiperinsulinemia (Feldman & Nelson, 2004).

Hawkins et al., (1987) & Madarame et al., (2009), referem que, segundo algumas análises imunocitoquímicas, os insulinomas podem produzir outras hormonas para além da insulina, sendo elas o glucagon, a somatostatina, o polipéptido pancreático, a hormona de crescimento (GH do inglês *growth hormone*), o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1 do inglês *insulin-like growth factor-1*) e a gastrina. A GH e IGF-1 são produzidas também, em maior quantidade, nas metástases da neoplasia principal (Buishand et al., 2012).

A GH tem influência na proliferação das células das ilhotas pancreáticas, apesar desta hormona ser produzida em tecidos extra-hipofisários, (glândula mamária dependente de progesterona, medula óssea e tecidos neuroendócrinos) apenas a produção hipofisária tem efeito direto no crescimento, diferenciação e função das células β (J. H. Robben et al., 2002).

1.3.2. **Epidemiologia**

Os insulinomas caninos são reportados com mais frequência em raças de médio e grande porte, com alguma incidência nos Pastores Alemães, *Setter* Irlandeses, *Boxers*, *Golden Retrievers*, Labradores, *Pointers*, *West Highland White Terriers*, *Weimaraner* e cães de raça indefinida (Dunn et al., 1993; Barrett et al., 2010; Withrow et al., 2013).

Relativamente ao aparecimento da neoplasia, ocorre na maioria dos casos entre os 8 e 10 anos de idade. Aparentemente não possui predisposição sexual (Mcdermott et al., 1999; Polton et al., 2007; Madarame et al., 2009).

1.3.3. **Etiologia**

Embora a causa de insulinoma não seja conhecida, Robben et al., (2002) documentou a existência de produção de GH pelas células neoplásicas, sendo esta produção independente da concentração plasmática desta hormona, podendo ter efeito na proliferação do insulinoma por mecanismos autócrinos ou parácrinos (Ettinger & Feldman, 2009).

1.3.4. **Manifestações clínicas**

A manifestação clínica associada ao insulinoma relaciona-se maioritariamente com o estado hipoglicémico do indivíduo e da consequente neuroglicopenia. O sistema nervoso central (SNC), tem como único recurso energético a glicose sanguínea, logo num quadro

hipoglicêmico, o acesso à fonte energética por parte do SNC é diminuto, o que provoca neuroglicopenia (Lurye & Behrend, 2001; Feldman & Nelson, 2004).

A neuroglicopenia provoca sintomas episódicos a duradouros (dias a meses) a nível do SNC, são eles: fraqueza, ataxia, colapso, desorientação, cegueira aparente de origem central, alterações comportamentais, convulsões e coma, podendo mesmo levar à morte do animal (Lurye & Behrend, 2001; Feldman & Nelson, 2004; Withrow et al., 2013).

A gravidade da sintomatologia deriva da frequência da ocorrência da hipoglicemia, isto é, em casos de hipoglicemia constante e gradual, em doenças crônicas, o organismo em questão habitua-se a baixo nível de glicose no sangue, podendo por isso não apresentar sintomas. A cronicidade da hipoglicemia permite a alguns animais apresentarem níveis de glicose entre os 20-30 mg/dL sem manifestarem alterações (Feldman & Nelson, 2004).

Aquando de uma libertação exagerada de insulina, são secretadas hormonas modificadoras do efeito da mesma, sendo elas o glucagon, as catecolaminas, os glucocorticoides, o cortisol e as hormonas de crescimento (Lurye & Behrend, 2001; Feldman & Nelson, 2004). Numa fase precoce, há libertação de glucagon e catecolaminas, sendo consideradas as mais importantes na elevação da concentração da glicose (Ettinger & Feldman, 2009). Estas hormonas têm influência nas manifestações clínicas, ou seja, podem ser visíveis primariamente os sinais clínicos responsivos ao efeito da estimulação do sistema nervoso simpático e dos níveis elevados de catecolaminas. Pertencentes a essa sintomatologia estão as fasciculações musculares, a inquietação, o nervosismo e a fome (Dunn et al., 1993).

Devido aos efeitos anabólicos da insulina, a maioria dos cães com insulinoma tendem a aumentar a condição corporal, podendo observar-se excesso de peso (Ettinger & Feldman, 2009; Herrtage, 2009).

Kyle G. Braund et al., (1987) refere a presença de polineuropatia subclínica difusa (défices proprioceptivos leves, paralisia do nervo facial) em cães hipoglicémicos com insulinomas. O hiperinsulinismo incapacita a utilização de ácidos gordos e aminoácidos como fonte energética, por parte dos nervos, permanecendo apenas a glicose, que em caso de insulinoma existe em concentrações muito baixas (Jaspan et al., 1982). A polineuropatia periférica com degeneração nervosa e desmielinização podem estar associadas à patologia

em questão, sendo observadas em forma de paraparésia e tetraparésia, hiporreflexia a arreflexia, hipotonia e atrofia muscular (Herrtage, 2009).

As convulsões são a sintomatologia mais comum de insulinoma, tendo uma duração de 30 segundos a 5 minutos, normalmente auto-limitantes. Bem como algumas manifestações devidas à hipoglicémia, estas são maioritariamente responsivas à administração de glicose (Herrtage, 2009).

1.3.4.1. Síndrome Paraneoplásico do Insulinoma

O Síndrome Paraneoplásico (SPN) caracteriza-se por alterações a nível de estrutura e/ou função da neoplasia, que ocorrem em locais distantes da neoplasia, estando associadas às ações não invasivas da neoplasia e frequentemente à malignidade da mesma, aumentando a sua morbilidade. A deteção precoce da neoplasia, bem como a sua terapia, podem depender do tipo ou causa do SPN (Obradovich, 2016).

A etiologia do SPN varia consoante a neoplasia a que está relacionada, no caso do insulinoma, o facto da libertação de insulina na circulação causar efeitos em locais distantes da neoplasia ou por reatividade cruzada imunológica entre tecidos neoplásicos e normais, resultando em hipoglicemia. Todavia, a ocorrência de mutações funcionais resulta na produção ectópica de insulina (Obradovich, 2016).

Apesar de, ocasionalmente, se manifestar antes do diagnóstico da neoplasia, o desenvolvimento de SNP nem sempre se correlaciona com o estadio do tumor, logo a sua existência pode não ter impacto direto no prognóstico (Daskalakis et al., 2018)

1.3.5. Diagnóstico

Ao exame físico não se encontram alterações patognomónicas de insulinoma, excepto alguns sintomas de polineuropatia periférica, ataxia e fraqueza. Para além disso, na maioria dos casos, uma sintomatologia compatível com hipoglicémia pode ser observada, que deverá desaparecer ou diminuir a sua gravidade com a administração de glucose (Dunn et al., 1992; Fossum, 2002).

1.3.5.1. Diagnósticos Diferenciais de Hipoglicemia

A hipoglicemia é definida como uma concentração sérica de glicose inferior a 60 mg/dL (3,3 mmol/L) (Feldman & Nelson, 2004). Sendo que os valores basais do cão se encontram entre: 65 e 118 mg/dL (3,6-6,5 mmol/L) (Kaneko, 1997). Os diagnósticos diferenciais de hipoglicemia encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Diagnósticos Diferenciais de Hipoglicemia, adaptado de: (Ettinger & Feldman, 2009; Fernandez, Barton, & Spotswood, 2009)

Comum	Pouco comum	Raro
Artefacto (atraso na separação do soro e a glicose continua a ser utilizada pelos eritrócitos e leucócitos)	Neoplasia (não pancreática) (A)	Doença de armazenamento de glicogénio (B)
Doença Hepática (falha ou shunt) (B)	Hipoglicemia neonatal (B) , juvenil ou pré parto	Deficiência da hormona de crescimento (B)
Sépsis (B, C)	Hipoglicemia do cão caçador (esgotamento dos recursos energéticos por excesso de exercício) (C)	Défice de glucagon (B)
Addison (Hipopadrenocorticism) (B)	Sobredosagem de insulina (iatrogénico no tratamento do diabetes)	Jejum prolongado e desnutrição severa
Insulinoma (A)	Hiperplasia das células das ilhotas (A)	Toxina (Alteração Hepática) (B)
		Insuficiência Renal (C)
		Policitemia severa (C)
		Insuficiência Cardíaca (B)

(A) – Secreção excessiva de insulina; (B) – Diminuição da produção de glicose; (C) – Consumo excessivo de glicose

1.3.5.2. Alterações laboratoriais

Para além da hipoglicemia estão documentados casos em que existem outras alterações, incluindo hipocalemia, aumento da fosfatase alcalina (FA) e da alanina aminotransferase (ALT) (Leifer et al., 1986; Ettinger & Feldman, 2009).

As medições simultâneas de glicose e insulina, num cão com suspeita de insulinoma, devem preceder-se a colheitas realizadas em jejum. Idealmente, dever-se-ia realizar quatro medições, para verificar se em alguma delas se deteta um pico anormal de insulinemia. No entanto, a relação entre as duas é útil para diagnosticar hipoglicemia crónica (Siliart & Stambouli, 1996).

Leifer et al., (1986) refere a possibilidade de cães com insulinoma terem níveis de glicemia dentro dos valores de referência. Alguns parâmetros como a frutossamina e hemoglobina glicosilada diminuídas sustentam o diagnóstico de hipoglicemia crónica e apoiam a suspeita da neoplasia (Mellanby & Herrtage, 2002; Withrow et al., 2013).

Pode fazer-se um diagnóstico provisório de hiperinsulinismo, através da tríade de Whipple, para tal têm de se verificar os três seguintes critérios: (Dunn et al., 1993)

- i. Sinais neurológicos de hipoglicémia
- ii. Hipoglicémia ($<60 \text{ mg/dL}$ ($<3,3 \text{ mmol/L}$)) durante a manifestação da sintomatologia
- iii. Melhoria do quadro clínico após alimentação ou administração de glucose

A concentração sérica de insulina superior a 20 mU/L aquando de uma concentração de glicose inferior a 60 mg/dL , é altamente sugestivo de insulinoma. Pode fazer-se também a mensuração de péptido C, para uma abordagem aos níveis de insulina (Dunn et al., 1992; Kaneko, 1997). Assim sendo, uma concentração plasmática de péptido C superior a $1,5 \text{ ng/mL}$ considera-se diagnóstico de insulinoma. (Modlin & Tang, 1997; Hashimoto & Walsh, 1999)

1.3.5.2.1. Razão insulina-glicose

Em cães saudáveis, a razão insulina-glicose é de $0,138 \pm 0,048 \text{ } \mu\text{U/mg}$ ($2,4 \text{ U/mol} \pm 0,86 \text{ U/mol}$). Considera-se diagnóstico de insulinoma, valores superiores a $0,234 \text{ } \mu\text{U/mg}$ ($4,2 \text{ U/mol}$). No entanto a concentração plasmática absoluta de insulina durante a hipoglicemia considera-se mais útil para o diagnóstico (Dunn et al., 1992; Herrtage, 2009). A sensibilidade desta razão considera-se alta, num entanto, em cães sem insulinoma com hipoglicémia, o resultado pode ser falso-positivo, bem como na razão glicose: insulina (Leifer et al., 1986; Madarame et al., 2009; Fukushima et al., 2015).

1.3.5.2.2. **Teste de tolerância à glicose**

Foi testada a tolerância à administração de glucose em cães saudáveis, após administrar a glicose, o pico da mesma seria 5 minutos antes de voltar à concentração basal numa hora (Kaneko, 1997). Dunn et al., (1992) refere que cães com insulinoma, no teste de tolerância, apresentam valores de glicose inferiores ao valor mínimo dos cães saudáveis (72 mg/dL), podendo mesmo chegar aos 45 mg/dL.

Este teste não deve ser usado, porque não se considera totalmente seguro e a sua utilidade é questionável (Feldman & Nelson, 2004). No entanto, em casos *borderline* tem se mostrado útil, aquando da aplicação de 0,5 g/Kg de glicose, pois caso o tempo de semi-vida seja de aproximadamente 20 minutos, o caso torna-se altamente sugestivo (Herrtage, 2009).

1.3.5.3. **Alterações imagiológicas**

A observação da lesão pancreática por meios imagiológicos permite seleccionar os candidatos a cirurgia, realizar o planeamento da cirurgia por localização da neoplasia e realização do seu estadiamento, e ajudar a prever a utilidade de tratamento médico após a perda da função pancreática (J. Robben et al., 2005; Herrtage, 2009; Fukushima et al., 2015).

1.3.5.3.1. **Radiografia**

A radiografia não se considera útil no diagnóstico devido ao pequeno tamanho da lesão e à sua localização. Segundo Lamb et al. (1995), esta abordagem tem uma sensibilidade de 19% na deteção de neoplasias pancreáticas. No caso desta ser microscópica, algo comum nos insulinomas, pode não ser visualizado por qualquer meio de diagnóstico imagiológico ou mesmo por laparotomia exploratória (Herrtage, 2009).

1.3.5.3.2. **Ecografia**

A ecografia é utilizada para descartar causas de hipoglicémia (Tabela 1.), a sua eficácia na detecção e localização de massas pancreáticas é inferior a 75%, e não se considera bom meio de diagnóstico na detecção de metástases (J. Robben et al., 2005; Withrow et al., 2013).

A precisão deste meio de diagnóstico é influenciada pelo utilizador do aparelho, tamanho da lesão, interferência da imagem (conteúdo intestinal, obesidade), conformação do peito do animal e cooperação do paciente. A maioria destes fatores deve-se à falta de preparação anestésica propositada, pois o facto de ter de fazer jejum e anestesia representam um risco alto num cão hipoglicémico (Leifer et al., 1986; Fukushima et al., 2015).

A sensibilidade da detecção de insulinoma por ecografia encontra-se entre os 28% e 75%. No entanto, pode fortalecer a suspeita inicial caso a sintomatologia e outros meios de diagnósticos estejam conforme o quadro expectável, pode ainda aumentar a possibilidade de detecção aquando do uso de contraste (Polton et al., 2007; Ettinger & Feldman, 2009).

1.3.5.3.3. **Tomografia Computorizada (TC)**

Entre os meios complementares de diagnóstico mais documentados encontram-se: a TC e a ressonância magnética (RM), pois permitem uma abordagem cirúrgica mais segura (Ricke & Klose, 2000).

Segundo Leifer et al., (1986), a TC identificou a maioria das neoplasias primárias do pâncreas, num entanto não se considera um bom meio de detecção de metástases pois alguns resultados são falso-positivos maioritariamente na utilização de meio de contraste. Ainda assim, considera-se a TC convencional com contraste mais específica, na detecção de insulinoma pancreático canino, do que a ecografia sem contraste e a tomografia por emissão de fotão único (J. Robben et al., 2005).

O uso de contraste permite a delineação de vasos, como as veias esplénicas e portais, que atuam como pontos de referência para o pâncreas. Maioritariamente usa-se o sulfato de bário diluído (Mai & Cáceres, 2008).

A realização da TC antes da cirurgia, permite uma boa localização da lesão, o que facilita o trabalho do cirurgião. A utilização de TC de fase dupla (fase arterial e venosa) ou tripla (fase arterial, pancreática e de equilíbrio) considera-se importante na detecção da lesão pancreática, de forma que melhora a visualização da mesma, adicionalmente na fase arterial o insulinoma tende a aumentar (Herrtage, 2009; Fukushima et al., 2015).

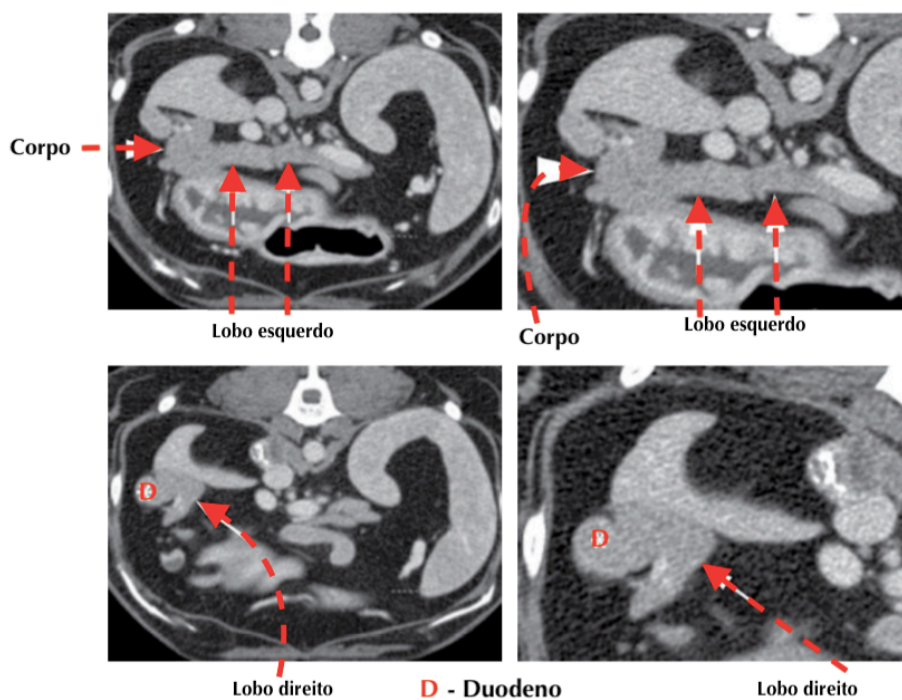


Figura 4: TC de pâncreas canino normal, adaptado de: (Wisner & Zwingerberger, 2015)

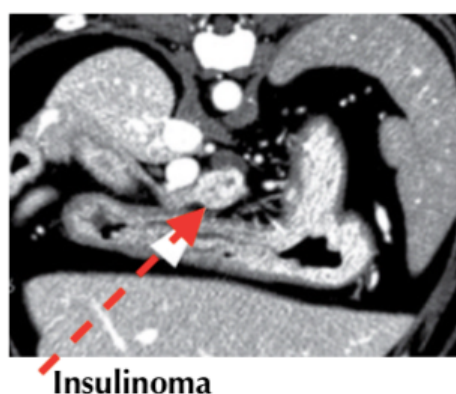


Figura 5: TC com contraste de pâncreas canino com insulinoma, adaptado de: (Wisner & Zwingerberger, 2015)

1.3.5.3.4. **Cintilografia com recetores de somatostatina**

Algumas horas (até 24-48h) após a administração intravenosa de pentetreotide de índio In-11 (substância radioativa análoga da somatostatina com maior tempo de semi-vida), determina-se a existência, ou não, de expressão de recetores da somatostatina. A realização deste exame deve-se ao facto do insulinoma e as suas metástases possuírem alta densidade de recetores de somatostatina (Herrtage, 2009; Garden et al., 2005).

A cintilografia provou ser eficiente na deteção do insulinoma e suas metástases, na localização e no estadiamento, contudo devido ao pequeno tamanho nem sempre os localiza de modo eficaz, isto é, pode não diferenciar em que lobo do pâncreas se encontra a neoplasia (Lester et al., 1999; Garden et al., 2005).

1.3.5.3.5. **Exame Histológico**

O diagnóstico definitivo de insulinoma realiza-se por exame histológico com coloração imuno-histoquímica da massa pancreática e mais especificamente dos marcadores tumorais, neles incluídos a cromogranina, insulina, gastrina, somatostatina e glucagon (Apodaca-Torrez et al., 2003; Ettinger & Feldman, 2009).

1.3.5.4. **Estadiamento do Insulinoma**

O estadiamento do tumor é feito mediante determinados aspetos incluindo o tamanho e/ou invasão da neoplasia, envolvimento dos gânglios linfáticos regionais e a metastização. A este sistema de classificação dá-se o nome de sistema de classificação “tumor, gânglios linfáticos e metastização” (TNM do inglês *Tumor, Node, Metastasis*) (Trifonidou et al., 1998; Buishand et al., 2010).

Segundo Buishand et al., (2010) que adaptou de Caywood et al., (1988), o estadio TNM divide-se em:

- I. Neoplasia no pâncreas de tamanho inferior a dois centímetros, sem envolvimento de gânglios linfáticos regionais e sem metastização
- II. Neoplasia no pâncreas de tamanho superior a dois centímetros, sem envolvimento de gânglios linfáticos regionais e sem metastização
- III. Neoplasia no pâncreas (qualquer tamanho), com envolvimento de gânglios linfáticos regionais e sem metastização
- IV. Neoplasia no pâncreas (qualquer tamanho), com envolvimento ou não de gânglios linfáticos regionais e com metastização

Esta classificação tem utilidade no prognóstico do animal e, também, na manutenção de normoglicemia após a remoção da neoplasia. Segundo Buishand et al., (2010) citando Caywood et al., (1988), os cães com estadio I apresentaram níveis basais normais de glicose durante 14 meses, enquanto que acima de estadio II (inclusive) em apenas um mês apresentaram-se hipoglicémicos devido a possíveis produções ectópicas de insulina.

1.3.6. Tratamento

A administração de alimento e glucose pode aliviar a sintomatologia, no entanto também pode funcionar como estímulo produtor de insulina e exacerbar as manifestações clínicas. Devem evitar-se níveis baixos de glicose, sendo estes agravados por jejum, exercício ou excitação do animal (Ettinger & Feldman, 2009; Barrett et al., 2010).

A resposta ao tratamento médico e cirúrgico considera-se variável, as duas abordagens em simultâneo seriam o ideal, ainda assim, muitos cães apresentam hipoglicémia intratável (Simpson et al., 1995).

1.3.6.1. Médico

Em alternativa ou adicionalmente ao tratamento cirúrgico, recorre-se ao tratamento médico, que inclui o manejo dietético e administração de medicamentos que controlem e aliviem a sintomatologia derivada da hipoglicemia. Pode recorrer-se à administração de 1mL/kg de dextrose diluída a 50% ou 25% de forma lenta em pequena quantidade. Se ainda assim não resultar, realiza-se uma infusão de taxa contínua (CRI) de glucagon de dose inicial 10-15 ng / kg / min, podendo atingir os 40 ng / kg / min, em alguns casos e sempre de modo a que a glicose esteja entre 60-100 mg/dL (3,5-5,5mmol/L) (Moore et al., 2002; Herrtage, 2009; Pöppel et al., 2011).

Relativamente ao manejo dietético, deve instituir-se uma alimentação rica em gorduras, carboidratos e proteínas, em poucas quantidades e várias vezes por dia (4 vezes no mínimo, sendo que o ideal seriam 8 vezes), a fim de obter níveis de glicose constantes sem provocar picos de hiperglicemia pós-prandial. Sendo que na Diabetes Mellitus se pretende o mesmo efeito, a ração ideal para casos de insulinoma é a diabética (Leifer et al., 1986; Tobin et al., 1999; Feldman & Nelson, 2004).

Numa primeira abordagem recorre-se ao uso de glucocorticoides (prednisolona ou prednisona), esta inibe a insulina e estimula a gliconeogénese, é idealmente usada nas doses 0,5 a 1 mg/kg/dia, a cada 12 a 24h (Herrtage, 2009; Ramsey, 2017).

No caso de os tratamentos acima referidos não serem efetivos, o uso de diazóxido (anti-hipertensivo não diurético de benzotiazina), na dose de 10 mg/kg/dia, é recomendado, pois impede o influxo de cálcio necessário à secreção de insulina (Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2004).

Segundo o estudo de Simpson et al., (1995), contrariamente ao referido noutros estudos, o octreotide (análogo da somatostatina) não demonstrou ter utilidade no tratamento de cães com insulinoma, num entanto, a sua administração na dose de 10-40 µg repartida por duas a três vezes por dia, por via subcutânea (SC), tem sido usada e mostrado a sua eficácia na inibição da insulina, e também, antes e depois da ressecção da neoplasia diminui o risco ou a gravidade da pancreatite (Meleo, 1990; McKay et al., 1993; Herrtage, 2009).

Geralmente, usa-se o manejo dietético, glucocorticoides e diazóxido no tratamento médico, de modo a estabilizar o paciente para o procedimento cirúrgico, ou caso haja hipoglicemia pós remoção da neoplasia, segundo as doses observadas na Tabela 3 (Herrtage, 2009).

A utilização de estreptozocina (agente alcalinizante de nitrosourea, citotóxico para células β), conforme observado no estudo de Moore et al., (2002), pode ser útil na abordagem a lesões metastáticas do insulinoma, a pacientes com neoplasias não operáveis ou em recidivas pós-cirúrgicas, e deve ser adicionada a um protocolo de diurese, antes e depois da toma, de modo a evitar lesão renal. O seu uso pode ser tóxico se a dose for superior à recomendada (de 500 mg/m^2 diluídos), em alguns casos pode levar à diabetes, necrose tubular renal e insuficiência renal (Gans & Cater, 1971; Pöpl et al., 2011).

Tabela 2: Fármacos e respetivas dosagens no tratamento médico do Insulinoma, adaptado de: (Herrtage, 2009; Ramsey, 2017)

Fármaco	Dose	Tomas	Utilidade
Dextrose	1mL/kg 5% diluída a 25/50% em NaCl	BID/Bólus/ CRI	Aumenta o nível basal de glicémia
Glucagon	10-15 ng/kg/min	Bólus seguido de CRI	Aumenta o nível basal de glicémia por antagonismo com a Insulina
Prednisolona ou Prednisona	0,25 a 0,5 mg/kg	Cada 12 horas	Promove antagonismo aos efeitos da Insulina e estimula a gliconeogénese
Diazóxido	3,3 mg/kg aumentando gradualmente até 20 mg/kg	Cada 8 horas	Inibe a secreção de Insulina, estimula a gliconeogénese e glicogenólise e inibe a utilização tecidual de glicose
Octreotide	10-40 μg SC	Cada 8/12 horas	Inibe a síntese e secreção de Insulina (várias horas)
Estreptozocina	500 mg/m^2 diluída	0,9% NaCl a 20 ml/kg/h (3h antes, na diluição e 2h depois)	Promove necrose das células β

1.3.6.2. Cirúrgico

Aquando da observação de um nódulo realiza-se a extirpação do mesmo ou pancreatectomia parcial. A pancreatectomia total não está indicada nesta situação (Bojrab et al., 2014).

1.3.6.2.1. Preparação cirúrgica

Deve estabilizar-se o animal antes de proceder à extirpação cirúrgica da neoplasia, sendo a cirurgia o tratamento de escolha para insulinomas. Administrando prednisolona (0,5 mg/kg oral duas vezes por dia) e fluidoterapia com glucose a 5% durante 12 a 24 horas antes. Imediatamente antes da cirurgia deve aferir-se a glicemia, o objetivo situar-se-á entre 75-100 mg/dL, caso contrário deve suplementar-se (Leifer et al., 1986; Fossum, 2002; Feldman & Nelson, 2004).

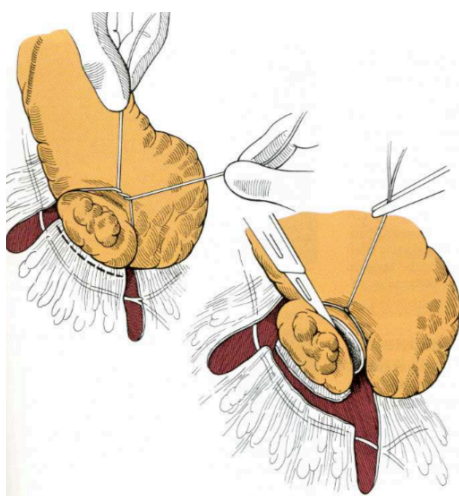
Segundo Guedes & Rude, (2013), a pré-medicação anestésica deve incluir a medetomidina em dose baixa, sendo que a sua utilização contribuiu para a homeostase da glicose durante o procedimento e diminuiu a secreção de insulina. O efeito glicémico da medetomidina pode estar também relacionado com a glicogenólise hepática. Caso ocorra hiperglicemia pós-cirúrgica, o efeito da medetomidina pode ser revertido usando um antagonista seletivo de adrenoreceptor alfa-2, o atipamazole (Ramsey, 2017).

Durante o procedimento cirúrgico deve manter-se o CRI de dextrose diluída, como indução anestésica podem usar-se o propofol, etomidato ou tiopental, pois reduzem a necessidade cerebral de glicose. Os anestésicos voláteis utilizados podem ser: isoflurano ou sevoflurano (Mooney & Peterson, 2012).

A localização por meio de TC facilita a abordagem cirúrgica, pois os decúbitos esternal e dorsal permitem atingir mais facilmente localizações diferentes, sendo elas: o lobo direito e a parte distal do lobo esquerdo; o corpo e a porção proximal do lobo esquerdo, respetivamente. Considera-se mais fácil a extirpação da neoplasia se esta se encontrar na porção distal dos lobos (Buishand et al., 2018).

1.3.6.2.2. Cirurgia

Posteriormente à assepsia cirúrgica da zona caudoventral do tórax e do abdômen, com o animal em decúbito dorsal, a abertura da cavidade abdominal é realizada na linha média desde o processo xifoide ao umbigo. De modo a permitir a observação e palpação do pâncreas, omento, duodeno, gânglios linfáticos e fígado. Para observação da existência (ou não) de lesões metastáticas, para que sejam retiradas no mesmo procedimento (Fossum, 2002).



A pancreatômia parcial realiza-se por meio da técnica de fratura por sutura, isto é, com um fio de sutura não absorvível envolve-se a porção distal do lobo afetada criando uma ligadura, de modo a que a lesão fique na zona a ser retirada. Exerce-se pressão nas extremidades do fio de sutura até se extrair a porção que possui a neoplasia (Figura 6). Tendo sempre em atenção vasos ou ductos, pois tem que se fazer ligaduras de forma a impedir hemorragias ou extravasamento (Fossum, 2002; Bojrab et al., 2014).

Figura 6: Técnica de remoção de nódulos pancreáticos, retirado de : (Fossum, 2002)

1.3.6.2.3. Complicações pós-cirúrgicas

Durante a recuperação pós-operatória podem ocorrer complicações, incluindo pancreatite, hiperglicemia, Diabetes Mellitus e hipoglicemia. A pancreatite é uma das mais comuns, devendo-se à manipulação do pâncreas que predispõe à sua inflamação. Em quase todos os casos, a hipoglicemia irá retornar eventualmente devido a metástases que se tornam funcionais, o que pode levar vários meses (Herrtage, 2009; Bojrab et al., 2014).

1.3.7. Prognóstico

Após extirpação cirúrgica do insulinoma, raramente se consideram os pacientes curados devido a presença de lesões metastáticas microscópicas, tendo assim o procedimento maioritariamente objetivo paliativo e prolongamento da vida do animal. (Caywood et al., 1988; Fossum, 2002) Diferentes estudos sugerem que a idade do animal não tem influência no prognóstico da doença do animal. Alguns outros parâmetros podem ser úteis no prognóstico (Tabela 2) (Trifonidou et al., 1998; Buishand et al., 2010).

Os diferentes fatores podem ser úteis de duas formas, dando um prognóstico do tempo de vida que o animal tem (ST do inglês *survival time*) e/ou do q... (DFI do inglês *disease-free interval*). Recentemente, Buishand e colaboradores, utilizaram Tissue microarrays (TMA) descrevendo alguns fatores de prognóstico histopatológicos e imuno-histoquímicos em insulinomas de cães (Buishand et al., 2014).

Tabela 3: Fatores de prognóstico e sua utilidade, adaptado de: (Buishand et al., 2014, 2010; Trifonidou et al., 1998)

Fatores de Prognóstico	Estado	Prognóstico	Utilidade
Tamanho do tumor	↑/↓	↓/↑	ST e DFI
Fibrose estromal	P/A	↓/↑	ST
Índice Ki67	↑/↓	↓/↑	ST e DFI
Estadiamento TNM	↑/↓	↓/↑	ST e DFI
Atipia nuclear	↑/↓	↑/↓	DFI
Presença de necrose	P/A	↓/↑	ST e DFI
Hiperinsulinemia	P/A	↓/↑	DFI
Hipoglicémia	P/A	↓/↑	ST e DFI

P- Presente; A- ausente; ↑- alto, maior, melhor; ↓ - baixo, menor, pior.

Relativamente ao estadiamento TNM, animais em incluídos no estadio I têm maior DFI do que os restantes, ao contrário dos que se encontram no estadio IV que têm menor ST do que os restantes (Caywood et al., 1988). Para além disso, o estadiamento encontra-se fortemente relacionado com o ST, sendo que os animais em estadio I ou II têm em média 18 meses de vida, enquanto que em estadio III ou IV têm menos de 6 meses de vida (Moore et al., 2002).

2. Material e Métodos

Incluem-se nesta Dissertação 3 casos clínicos descritos pormenorizadamente, observados durante o percurso de estágio no Hospital VetOeiras, em diferentes fases da doença, o que permitiu uma abordagem mais completa ao tema: Insulinoma em cães. Os meios de diagnóstico diferiram consoante as condições monetárias dos tutores, bem como os respetivos tratamentos.

O tratamento dos dados necessários à realização da dissertação, supervisionado pela orientadora externa, Dra. Tânia Marques Dias, foram autorizados pelos tutores e gentilmente cedidos pelo Hospital VetOeiras. Não foram realizados procedimentos desnecessários, do ponto de vista medico-clínico para interesse do trabalho, apenas foram recolhidas informações no natural decorrer dos casos.

O programa *Orangest 12.2* – utilizado no VetOeiras – permitiu uma exportação detalhada da identificação do paciente, história clínica, análises e procedimentos realizados anteriormente ao acompanhamento do caso para o presente trabalho. Este programa tem como funcionalidade a exportação de dados para PDF e envio direto por email, facilitando assim o processo de recolha de dados.

Durante o acompanhamento clínico a medição da glicemia foi efetuada através do glucómetro *FreeStyle Precision Neo*, com a vantagem de utilizar apenas 0.6 µL de sangue, sendo esse valor confirmado pela máquina de bioquímicas IDEXX Catalyst Dx. O doseamento de insulina realizou-se no *VETinLab* Análises Clínicas Veterinárias, enquanto que a recolha de sangue foi realizada no hospital e procedeu-se ao envio do mesmo segundo as normas necessárias – amostra de soro congelado – de modo a evitar erros no resultado.

A casuística foi analisada e descrita pormenorizadamente, garantindo assim uma correta abordagem ao tema e perceção por parte dos leitores. Os seguintes casos apresentaram-se ao VetOeiras com a queixa principal de crises convulsivas, e posteriormente, um deles obteve um diagnóstico definitivo por histopatologia de Insulinoma e os restantes obtiveram diagnóstico presuntivo – sustentado pelo valor elevado do doseamento de insulina, bem como a persistência de hipoglicemia e manifestações clínicas compatíveis – todavia, apenas no primeiro caso foi possível recorrer à extirpação cirúrgica e a tomografia computadorizada, nos outros dois não houve permissão por parte dos tutores.

3. Estudo de casos clínicos

3.1. Caso Niero



Paciente

Niero, macho, de 13 anos de idade, sem raça definida, não castrado, com Índice de Condição Corporal (ICC) de 1,5/5. Coabita com cães e gatos numa moradia com acesso ao exterior, vacinações e desparasitações em atraso, sem queixas ou doenças diagnosticadas anteriormente.

Figura 7: Niero, antes do diagnóstico
(fotografia gentilmente cedida por: Andreia Baiolote)

História clínica

Apresentou-se à consulta durante episódio convulsivo com história de fraqueza intermitente dos quatro membros, desde há um mês, que persistiu intermitentemente até à data.

Anteriormente, análises clínicas e ecografia abdominal foram realizadas noutra clínica, das quais a tutora referia que para além da hipoglicemia (valor não especificado), havia alteração na FA e ALT. Relativamente à ecografia abdominal, fora observada uma ligeira hepatomegalia, bordos do fígado arredondados e heterogeneidade do mesmo, o pâncreas e os restantes órgãos não apresentaram alterações visíveis.

A avaliação imediata revelou hipoglicemia, (glicose 28mg/dL) tendo se procedido de imediato à administração de um bólus de 6 mL de glicose diluída, colocação a soro Sterovet (fluidoterapia com baixa dose de sódio, rica em potássio e com suplementação de 5% de glicose) e 2 mg/kg de Solumedrol (metilprednisolona).

Exame Físico

Após estabilização do estado convulsivo, realizou-se um exame físico completo cujas alterações com relevância clínica foram prostração, condição corporal baixa (magro – 1,5/5), todos os parâmetros vitais dentro dos valores de referência. Foi ainda detetado alterações a nível ocular (olho esquerdo) compatíveis com úlcera da córnea.

O Niero ficou hospitalizado para monitorização e realização de exames complementares de diagnóstico (ecografia, análises sanguíneas e insulina endógena).

Diagnósticos Diferenciais

Diagnósticos diferenciais de sintomatologia neurológica por hipoglicemia neste cão:

- Disfunção hepática (por diminuição de produção de glicose pelo fígado)
- Insulinoma (hiperinsulinemia)
- Hipoadrenocorticism (diminuição da produção de glicose)

Meios complementares de Diagnóstico

- Teste de fluoresceína:** positivo - úlcera no olho esquerdo
- Análises sanguíneas:** hemograma normal, bioquímicas hepáticas ligeiramente alteradas e albumina normal
 - Ácidos biliares:** pré e pós-prandiais normais (Anexo III)

A albumina dentro dos valores de referência e os valores normais dos ácidos biliares pré e pós-prandiais, descartam hipoglicemia por disfunção hepática.

- Ecografia:** hepatomegalia com bordos arredondados, heterogéneo. Pâncreas normal.
- TC (com e sem contraste)**
 - Abdominal:** massa ovoide no bordo dorsocaudal do pâncreas, depressão capsular renal no rim direito (lesão quística ou necrose antiga), quisto renal

primário no rim esquerdo, gânglios linfáticos ilíacos espessados, baço com focos hipodensos e hipoatenuantes, alteração prostática (hiperplasia benigna, prostatite ou carcinoma prostático), sem metástases visíveis.

b. **Intracraniana:** Sem alterações tomográficas

- v. **Insulina Endógena medida aquando de hipoglicemia:** dentro dos valores de referência. 8.9 $\mu\text{UI/mL}$ (5-25), não descarta insulinoma. (Anexo I)

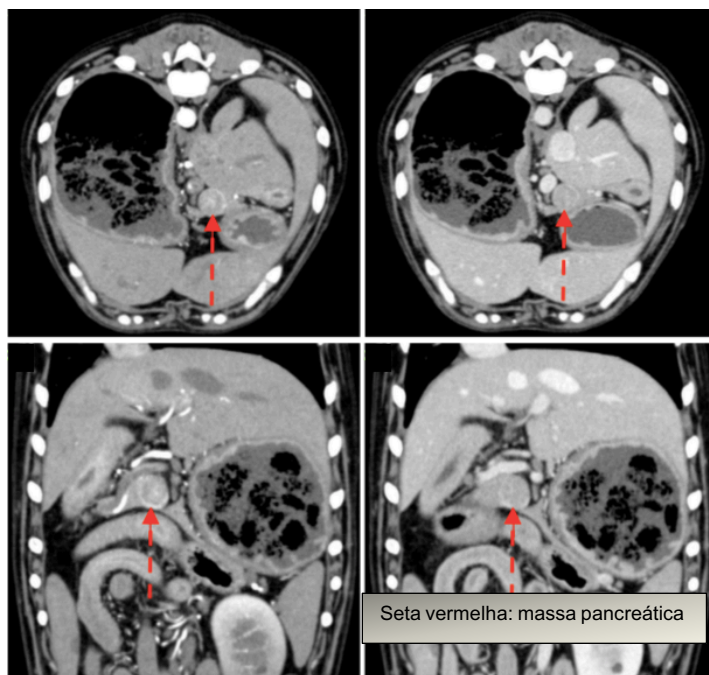


Figura 8: Tomografia Computorizada Abdominal do Niero

Tratamento

Após o controlo da hipoglicemia e com quadro clínico estabilizado, mesmo a TC não tendo sido esclarecedora quanto ao envolvimento dos gânglios linfáticos regionais, foi realizada cirurgia para extirpação do nódulo pancreático e posterior análise histopatológica.

Durante a cirurgia foram mantidos níveis de glicemia entre 133 e 153 mg/dL com Sterovet e soro glucosado. Após a cirurgia passou para soro Lactato de Ringer sem suplementação de glicose, tendo-se mantido tendencialmente hiperglicémico.

Diagnóstico histopatológico: carcinoma pancreático (Anexo V).

No recobro pós-cirúrgico, apresentou-se normotérmico, hidratado, alerta, com mucosas rosadas, TRC normal, à auscultação não se verificaram ruídos anormais, e pulso forte e síncrono. O apetite tornara-se reduzido pois deixou de ter o estímulo da hipoglicemia.

Devido à pancreatite ser uma das complicações mais comuns após cirurgia de pâncreas e ao desconforto abdominal (não relacionado com a evolução tumoral), realizou-se a análise *Pancreas-specific Lipase* (PLI), que deu negativo.

O Niero teve alta com metoclopramida, amoxicilina e ácido clavulânico e meloxicam.

Evolução

Após a cirurgia o Niero foi diagnosticado com Diabetes Mellitus temporário (hiperglicemia secundária à atrofia das restantes células β por *feedback* negativo, devido ao excesso de insulina produzida pelas células neoplásicas), com valores de glicémia que variavam entre os 300 e 380 mg/dL (Anexo IV), apresentando sintomatologia diabética de poliúria e polidipsia. Foi iniciada insulinoterapia e o estado diabético foi revertido (Anexo IV) em aproximadamente 6 meses, tendo suspenso a administração de insulina nessa altura.

Nos controlos clínicos seguintes, a queixa de polifagia manteve-se mesmo com a reversão de diabetes. Foi descartada insuficiência pancreática exócrina, uma vez que o Niero não aumentava de peso e as fezes eram cada vez mais volumosas. No entanto a *Trypsin-like Immunoreactivity* (TLI) apresentava-se dentro dos valores de referência (Anexo II).

Estadiamento do Insulinoma: O Niero deveria encontrar-se no estadio I (Neoplasia no pâncreas de tamanho inferior a dois centímetros, sem envolvimento de gânglios linfáticos regionais e sem metastização), no entanto a TC foi pouco esclarecedora quanto ao envolvimento dos gânglios linfáticos regionais, pelo que, caso estivesse presente incluía-se no estadio III (Neoplasia no pâncreas (qualquer tamanho), com envolvimento de gânglios linfáticos regionais e sem metastização). Ainda assim, o facto de ter desenvolvido Diabetes Mellitus, apoia o estadio I, pois não houve produção de insulina por parte das possíveis metástases. Acrescentando o facto de ter passado um ano e o Niero se encontrar saudável.

3.2. Caso Maria

Paciente

Maria, cadela, Weimaraner, 10 anos de idade, ICC 4/5.

História Clínica

Quadro convulsivo recorrente, com intensificação do número de ataques nas últimas semanas em que a Maria tinha aproximadamente uma convulsão por semana.

Do historial clínico da Maria consta: torção gástrica com resolução cirúrgica, piómetra resolvida por ovariectomia, neoplasia mamária ulcerada resolvida por mastectomia e otodermatite com algumas recidivas.

Devido a contingências orçamentais nunca tinha sido feita uma investigação detalhada e esclarecedora sobre o motivo dos ataques, no entanto era notória e praticamente constante a presença de hipoglicemia aquando dos ataques, o que levantou suspeita de eventual insulinoma.

Exame Físico

Ao exame físico a Maria apresentava-se midriática, descoordenada, com alterações no estado mental, fasciculações, tremores e pontualmente alguma dor abdominal.

Restante exame físico sem alterações dignas de registo incluindo sinais vitais normais.

Diagnósticos Diferenciais

Diagnósticos diferenciais de sintomatologia neurológica por hipoglicemia neste cão:

- Disfunção hepática (por diminuição de produção de glicose pelo fígado)
- Insulinoma (hiperinsulinemia)
- Hipoadrenocorticism (diminuição da produção de glicose)

Meios complementares de Diagnóstico

- i. **Hemograma:** Anemia normocrômica normocítica, neutrofilia, monocitose e eosinopenia (realizada após piómetra). (Anexo VII)
 - ii. **Ecografia abdominal:**
 - a. Ansas intestinais distendidas com conteúdo líquido, sem alterações dignas de registo nos restantes órgãos (incluindo pâncreas, fígado e adrenais)
 - b. Baço heterogêneo hiperecoico com nódulo hipoecoico na cauda do mesmo, restantes órgãos sem alterações
 - iii. **Raio x:** tórax sem alterações
 - iv. **PLI:** negativo
 - v. **Teste de estimulação com Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH):** descartou Hipoadrenocorticism. (Anexo VIII)
 - vi. **Doseamento de insulina aquando de hipoglicemia:** bastante superior ao valor de referência, 46,8 $\mu\text{UI/mL}$ (5-25), torna altamente provável a possibilidade de insulinoma. (Anexo VI)
- Deve acrescentar-se que teria sido útil verificar a presença ou ausência de uma massa no pâncreas por TC, bem como, no caso da mesma estar presente, a confirmação do diagnóstico por histopatologia.

Tratamento

Devido à idade da Maria, à hipoglicemia persistente com simultânea concentração de insulina elevada, o principal diagnóstico foi insulinoma, no entanto seria pertinente a realização de nova ecografia e TC ou laparotomia exploratória com biópsia de pâncreas e eventualmente fígado e gânglios linfáticos, para confirmação histopatológica.

Instituiu-se o manejo dietético, alimento seco misturado com húmido, rico em proteína, gordura e hidratos de carbono, 3 a 6 vezes por dia. O exercício foi diminuído, realizando passeios curtos à trela.

Para promover a gliconeogénese foi recomendado a administração de prednisolona na dose de 0,25 mg/kg, duas vezes por dia. No entanto, a tutora da Maria não quis realizar a prednisolona nem a TC ou laparotomia. Tendo dado autorização apenas para a realização de nova ecografia onde não voltou a ser detetada nenhuma alteração focal/massa pancreática, nem nos gânglios linfáticos regionais e/ou fígado.

Evolução

Após dois meses, apenas com a realização do manejo dietético e diminuição do exercício, o quadro da paciente piorou significativamente. Tendo agravado a descoordenação motora por extrema fraqueza dos membros torácicos e pélvicos.

Recorreu-se à fisioterapia, de modo a aumentar a força e estabilidade motora. Apenas em algumas sessões recuperou movimentos e comportamentos habituais.

Um ano após o diagnóstico presuntivo de insulinoma, havia uma clara deterioração da qualidade de vida da Maria com alteração do estado mental, dor, *panting* e mobilidade cada vez mais condicionada, em parte devido ao previsível aumento de condição corporal (ICC 5/5). Procedeu-se a introdução de tramadol, de modo a atuar no controlo de dor visceral, na dose de 100 mg a cada 8 horas, para tratamento paliativo.

3.3. Caso Kiko



Paciente

Kiko, macho, de raça Weimaraner, com 6 anos de idade, estado não castrado, ICC 2/5, coabita com mais duas cadelas numa moradia com acesso ao exterior, cuidados de saúde primários em dia.

Figura 9: Kiko, no processo de diagnóstico (fotografia gentilmente cedida por Pedro Vilar)

História Clínica

O Kiko apresentava historial convulsivo desde os dois anos de idade associado a hipoglicemias, tendo em média um ataque por ano, inicialmente.

Em 2016, o paciente beneficiou de hospitalização para controlo do estado hipoglicémico. Este passo, no caso em questão, assumiu uma importância extrema pois durante as convulsões e após as refeições, confirmou-se a hipoglicemia sem mais alterações analíticas. Nessa altura e apesar do doseamento de insulina se encontrar dentro dos valores de referência aquando de uma crise hipoglicémica, presumiu-se o diagnóstico de epilepsia essencial primária, essa suspeita era apoiada pelo facto da mesma sintomatologia ter sido verificada num cachorro descendente do Kiko.

Do historial clínico do paciente constava ainda afeções ortopédicas, com resolução cirúrgica. Suspeita de insulinoma tendo sido recomendado há 8 meses adição de mel à dieta.

Durante a consulta, dois anos após a primeira hospitalização, o paciente revelou, novamente, hipoglicemia e um aumento da frequência dos ataques convulsivos (duas convulsões por dia).

Exame Físico

Realizado no período pós ictal com hipoglicemia de 55 mg/dl.

O Kiko encontrava-se prostrado, mas com parâmetros vitais normais. Realizou-se exame neurológico completo, no qual não se observaram alterações.

Diagnósticos Diferenciais

Diagnósticos diferenciais de sintomatologia neurológica por hipoglicemia neste cão:

- Disfunção hepática (por diminuição de produção de glicose pelo fígado)
- Insulinoma (hiperinsulinemia)
- Hipoadrenocorticism (diminuição da produção de glicose)
- Epilepsia Essencial Primária (?)

Meios complementares de Diagnóstico

- Hemograma:** Leucocitose com neutrofilia em banda. (Anexo XII)
 - Ecografia abdominal:** pâncreas pouco visível, intestino espessado, gânglios linfáticos mesentéricos reativos, adrenais relativamente pequenas.
 - Ácidos biliares:** pré e pós-prandiais normais, descarta disfunção hepática ou shunt.
 - Ionograma:** normal (torna a hipótese Hipoadrenocorticism menos provável). (Anexo XIII)
 - Teste de estimulação com Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH):** descartou a suspeita indicada pela medição do cortisol basal e sintomatologia de Hipoadrenocorticism.
 - Doseamento de insulina quando de hipoglicemia:** Superior ao valor de referência (29,0 µUI/mL (5-25)), torna altamente provável a possibilidade de insulinoma. (Anexo XI)
- Deve acrescentar-se que teria sido útil verificar a presença ou ausência de uma massa no pâncreas por TC, bem como, no caso da mesma estar presente, a confirmação do diagnóstico por histopatologia.

Tratamento

Por decisão do tutor, não se submeteu o paciente a mais análises laboratoriais nem exames imagiológicos. Contudo, em função da qualidade de vida do Kiko, recomendou manter-se a adição de mel ao alimento, de modo a aumentar os níveis de glicose sanguínea e consecutivamente cerebral, com o objetivo de diminuir a frequência de ataques convulsivos.

Evolução

Continua a apresentar ataques convulsivos periodicamente, cerca de um por mês; o tutor refere a persistência de hipoglicemia e que, com a administração de mel, a convulsão reverte facilmente.

4. Discussão e Conclusão

As neoplasias das células β secretoras de insulina, mais conhecidas por insulinomas, apresentam funcionalidade independentemente do nível de glicose sanguíneo, este facto leva ao agravamento das manifestações clínicas, apresentando graves sinais neurológicos por gliconeuropenia (Feldman & Nelson, 2004; Buishand et al., 2010; Dobson & Lascelles, 2016). Como aconteceu no caso do Niero, da Maria e do Kiko, sendo que as crises convulsivas foram as mais comuns, e a razão pela qual se deslocaram ao veterinário.

Apesar da predisposição racial estar pouco esclarecida, de entre as raças documentadas apresentam-se os *Weimaraner*, onde se incluem o Kiko e a Maria. Relativamente à idade, não se encontravam dentro do intervalo de idades descrito na bibliografia existente. Ainda assim, o facto de a cronicidade da hipoglicemia permitir a alguns animais apresentarem níveis de glicose baixas sem manifestarem alterações, pode levar a um diagnóstico tardio (Mcdermott et al., 1999; Feldman & Nelson, 2004; Polton et al., 2007; Madarame et al., 2009).

Segundo Ettinger & Feldman (2009) e Herrtage (2009), na maioria dos casos os cães com esta neoplasia possuem condições corporais elevadas, devido aos efeitos anabólicos da insulina, o mesmo é confirmado no caso do Niero e da Maria. A polifagia foi documentada como uma das manifestações clínicas derivadas da estimulação do sistema nervoso simpático por parte das hormonas – de crescimento, glucagon, catecolaminas, glucocorticoides e cortisol – coincidindo com a descrição da tutora do Niero (Dunn et al., 1993).

As alterações analíticas mais frequentes em casos de Insulinoma incluem hipoglicemia e hiperinsulinismo, sendo a hipoglicemia consequência do hiperinsulinismo. A insulina inibe a neoglicogénese por parte do fígado, promove a absorção sistémica e o armazenamento da glicose. O hiperinsulinismo, diagnosticado através da tríade de Whipple, considera-se um achado laboratorial no qual o Insulinoma é um dos diagnósticos mais prováveis. Esta tríade é reforçada quando o valor de insulina se encontra superior a 20 mU/L e a glicemia abaixo de 60 mg/dL, o que aconteceu nos casos acima referidos (Polton et al., 2007; Madarame et al., 2009).

Considerando os possíveis diagnósticos diferenciais mais comuns de hipoglicemia – doença hepática, hipoadrenocorticism, sépsis e insulinoma – excluindo o artefacto

(separação tardia do soro), realizaram-se alguns exames complementares de diagnóstico para descartar os mesmos (Ettinger & Feldman, 2009; Fernandez et al., 2009). No caso do Niero e do Kiko mediu-se os ácidos biliares pré e pós-prandiais, de modo a eliminar a possibilidade de doença hepática. Relativamente ao Hipoadrenocorticism, realizou-se o teste de estimulação com ACTH, o que possibilitou a exclusão deste diagnóstico nos casos da Maria e do Kiko.

Considerando o insulinoma um dos diagnósticos mais comuns de hipoglicemia, excluindo, através de análises específicas, os restantes diagnósticos diferenciais; sustentado a suspeita por níveis basais de insulina elevados e apresentação de sintomatologia – maioritariamente convulsões – pode atribuir-se um diagnóstico presuntivo de insulinoma no caso da Maria e do Kiko. De acordo com o estudos de Shimada et al., (2000) e Madarama et al., (2009), o diagnóstico de insulinoma foi baseado apenas nas manifestações clínicas, hipoglicemia e hiperinsulinemia. Tendo sido confirmado posteriormente por histopatologia, em alguns deles através de necropsia.

Os 3 casos foram submetidos ao exame ecográfico e em nenhum deles foram denotadas alterações a nível do pâncreas. Coincidindo com o facto da sensibilidade de deteção de insulinoma por meio deste exame ser baixa (Polton et al., 2007; Ettinger & Feldman, 2009).

Relativamente à TC, no caso do Niero, facilitou a remoção cirúrgica, identificando a lesão pancreática em toda a sua extensão, o que permitiu uma abordagem mais precisa ao local (Herrtage, 2009; Fukushima et al., 2015). Adicionalmente, a extirpação possibilitou a realização do exame histopatológico, considerado o método de diagnóstico definitivo da doença (Apodaca-Torrez et al., 2003; Ettinger & Feldman, 2009). Assim sendo, apenas no caso do Niero foi confirmado o diagnóstico, nos restantes casos fez-se o diagnóstico presuntivo, com base na hipoglicemia, hiperinsulinemia, sintomatologia e resposta positiva à terapêutica instituída.

A cirurgia considera-se o tratamento de eleição em casos de Insulinoma, pois elimina o excesso de produção de insulina por parte da neoplasia e consecutivo decréscimo de glicose, todavia, necessita de uma preparação cirúrgica para estabilização dos níveis glicémicos. A administração de agentes hiperglicemiantes, a redução da necessidade cerebral (na indução anestésica uso de propofol, etomidato ou tiopental) de glicose e as constantes

medições de glicémia, resultam numa boa preparação e manejo cirúrgico (Leifer et al., 1986; Fossum, 2002; Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2012; Guedes & Rude, 2013).

Posteriormente à cirurgia, podem desenvolver-se algumas complicações, incluindo a Pancreatite (manipulação do pâncreas pode levar a inflamação), a Diabetes Mellitus (atrofia das células β) e a hipoglicemia (permanência de metástases secretoras de insulina) (Herrtage, 2009; Bojrab et al., 2014).

Apenas no caso do Niero foi possível a extirpação cirúrgica, no qual se realizou uma adequada preparação cirúrgica, extirpação meticulosa da neoplasia pancreática e cuidados pós cirúrgicos, evitando possíveis complicações. O desenvolvimento de Diabetes Mellitus temporário neste paciente, reforça a possibilidade de ausência de metástases (estadio I), o que confere a este cão um prognostico mais favorável com aproximadamente 18 meses de esperança média de vida (Moore et al., 2002).

O tema foi escolhido, principalmente, por pertencer a duas grandes áreas de interesse do autor: Emergências e Endocrinologia. A raridade do mesmo despertou curiosidade aos intervenientes deste trabalho, o facto puder ser subdiagnosticado, e de muitas vezes apenas ser realizado tratamento sintomático para as crises convulsivas.

5. Bibliografia

- Apodaca-Torrez, F. R., Triviño, T., Lobo, E. J., Goldenberg, A., & Figueira, A. (2003). Insulinomas do pâncreas: diagnóstico e tratamento. *Arquivos de gastroenterologia*, 40(2), 73–79.
- Barrett, K., Brooks, H., Boitano, S., & Barman, S. (2010). *Ganong's Review of Medical Physiology. Ganong's review of medical physiology (23º)*. McGraw-Hill Companies.
- Beringue, F., Blondeau, B., Castellotti, M. C., Breant, B., Czernichow, P., & Polak, M. (2002). Endocrine pancreas development in growth-retarded human fetuses. *Diabetes*, 51(2), 385–391.
- Bojrab, M. J., Waldron, D. R., & Toombs, J. P. (2014). Liver, Biliary System, Pancreas. Em *Current Techniques in Small Animal Surgery* (5.^a ed., pp. 318–370).
- Braund, K. G., Steiss, J. E., Amling, K. A., Toivio-Kinnucan, M., Case, L. C., Kemppainen, R. J., & Coleman, E. S. (1987). Insulinoma and Subclinical Peripheral Neuropathy in Two Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1(2), 86–90.
- Buishand, F. O., Grosso, F. R. V., & Kirpensteijn, J. (2018). Utility of contrast-enhanced computed tomography in the evaluation of canine insulinoma location Utility of contrast-enhanced computed tomography in the evaluation of canine insulinoma location. *Veterinary Quarterly*, 2176(May).
- Buishand, F. O., Kik, M., & Kirpensteijn, J. (2010). Evaluation of clinico-pathological criteria and the Ki67 index as prognostic indicators in canine insulinoma. *Veterinary Journal*, 185(1), 62–67.
- Buishand, F. O., van Erp, M. G. M., Groenveld, H. A., Mol, J. A., Kik, M., Robben, J. H., ... Kirpensteijn, J. (2012). Expression of insulin-like growth factor-1 by canine insulinomas and their metastases. *Veterinary Journal*, 191(3), 334–340.
- Buishand, F. O., Visser, J., Kik, M., Gröne, A., Keesler, R. I., Briaire-de Bruijn, I. H., & Kirpensteijn, J. (2014). Evaluation of prognostic indicators using validated canine insulinoma tissue microarrays. *Veterinary Journal*, 201(1), 57–63.

- Caywood, D. D., Klausner, J. S., O'Leary, T. P., Withrow, S. J., Richardson, R. C., Harvey, H. J., ... Johnston, S. D. (1988). Pancreatic insulin-secreting neoplasma : clinical, diagnostic, and prognostic features in 73 dogs. *Journal of American Animal Hospital Association*, 24(5), 577–584.
- Daskalakis, K., Chatzelis, E., Tsoli, M., Papadopoulou-Marketou, N., Dimitriadis, G. K., Tsolakis, A. V., & Kaltsas, G. (2018). Endocrine paraneoplastic syndromes in patients with neuroendocrine neoplasms. *Endocrine*, 1–9.
- Dobson, J. M., & Lascelles, B. D. X. (2016). Endocrine Tumours. Em *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (3.^a ed., pp. 309–328). British Small Animal Veterinary Association.
- Dunn, J. K., Bostock, D. E., Herrtage, M. E., Jackson, K. F., & Walker, M. J. (1993). Insulin-secreting tumours of the canine pancreas: Clinical and pathological features of 11 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 34(7), 325–331.
- Dunn, J. K., Heath, M. F., Herrtage, M. E., Jackson, K. F., & Walker, M. J. (1992). Diagnosis of insulinoma in the dog: A study of 11 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 33(11), 514–520.
- Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. (2009). Insulin-Secreting Islet Cell Neoplasia. Em *Veterinary Internal Medicine* (6.^a ed., p. vol.2). Elsevier.
- Evans, H. E. (1993). *Miller's Anatomy of the Dog* (3.^a ed.). Elsevier.
- Evans, H. E., & Lahunta, A. de. (2013). The Endocrine System. Em *Miller's Anatomy of the Dog* (4^a, pp. 406–427). Elsevier.
- Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (2004). Beta-cell neoplasia: Insulinoma. Em *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* (3.^a ed., pp. 616–642). Elsevier.
- Fernandez, N. J., Barton, J., & Spotswood, T. (2009). Hypoglycemia in a dog. *Canadian Veterinary Journal*, 50(4), 423–426.
- Fossum, T. (2002). *Small Animal Surgery* (2^a). Elsevier.
- Fukushima, K., Fujiwara, R., Yamamoto, K., Kanemoto, H., Ohno, K., Tsuboi, M., ... Tsujimoto,

- H. (2015). Characterization of triple-phase computed tomography in dogs with pancreatic insulinoma. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77(12), 1549–1553.
- Gans, J. H., & Cater, M. R. (1971). Hypercholesterolemia of streptozotocin-induced diabetes mellitus in dogs. *Life Sciences*, 10(4), 301–308.
- Garden, O. A., Reubi, J. C., Dykes, N. L., Yeager, A. E., McDonough, S. P., & Simpson, K. W. (2005). Somatostatin receptor imaging in vivo by planar scintigraphy facilitates the diagnosis of canine insulinomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(2), 168–176.
- Garzilli, I., & Itzkovitz, S. (2018). Design principles of the paradoxical feedback between pancreatic alpha and beta cells. *Scientific Reports*, 8(1), 1–12.
- Guedes, A. G., & Rude, E. P. (2013). Effects of pre-operative administration of medetomidine on plasma insulin and glucose concentrations in healthy dogs and dogs with insulinoma. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(5), 472–481.
- Hashimoto, L. A., & Walsh, R. M. (1999). Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *Journal of the American College of Surgeons*, 189(4), 368–373.
- Hawkins, K. L., Summers, B. A., Kuhajda, F. P., & Smith, C. A. (1987). Immunocytochemistry of normal pancreatic islets and spontaneous islet cell tumors in dogs. *Vet Pathol*, 24, 170–179.
- Herrtage, M. E. (2009). Insulinoma: Current diagnosis and treatment modalities. Cambridge.
- J. Rosol, T., & J. Meuten, D. (2017). Tumors of the Endocrine Glands. Em *Tumors in Domestic Animals* (5.^a ed., pp. 766–833). Wiley Blackwell.
- Jaspan, J. B., Wollman, R. L., Bernstein, L., & Rubenstein, A. H. (1982). Hypoglycemic peripheral neuropathy in association with insulinoma: implication of glucopenia rather than hyperinsulinism. Case report and literature review. *Medicine*, 61(1), 33–44.
- Jo, J. (2018). Beneficial effects of intercellular interactions between pancreatic islet cells in blood glucose regulation. *Theoretical Biology*, 257(2), 312–319.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2008). Órgãos associados ao trato digestivo. Em *Histologia*
-

- Básica* (11^a, pp. 317–338). Editora Guanabara Koogan S.A.
- Kaneko, J. (1997). Carbohydrate Metabolism and its Diseases. Em *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (5.^a ed., pp. 45–82). Elsevier.
- Klein, B. G. (2013). Endocrine Glands and Their Function. Em *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (5.^a ed.). Elsevier.
- Konig, H. E., Saufet, J., & Liebich, H.-G. (2011). Aparato Digestivo. Em *Anatomía de los Animales Domésticos, vol2*. (2.^a ed., pp. 15–80). Panamerica.
- Lamb, C. R., Simpson, K. W., Boswood, A., & Matthewman, L. A. (1995). Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: a retrospective review of 16 cases. *The Veterinary record*.
- Leifer, C. E., Peterson, M. E., & Matus, R. E. (1986). Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. *Journal American Veterinary Medical Association*, 188(1), 60–4.
- Lester, N. V, Newell, S. M., Hill, R. C., & Lanz, O. I. (1999). Scintigraphic Diagnosis of Insulinoma in a Dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 40(2), 0–0.
- Lurye, J. C., & Behrend, E. N. (2001). Endocrine tumors. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 31(5), 1083–1110.
- Mackrell, D. J., Sokal, J. E., & York, N. (1969). Antagonism Between the Effects of Insulin and Glucagon on the Isolated Liver. *Diabetes*, 18(11), 724–732.
- Madarame, H., Kayanuma, H., Shida, T., & Tsuchiya, R. (2009). Retrospective study of canine insulinomas: eight cases (2005-2008). *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science*, 71(7), 905–911.
- Mai, W., & Cáceres, A. V. (2008). Dual-phase computed tomographic angiography in three dogs with pancreatic insulinoma. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 49(2), 141–148.
- Mccrea, B. Y. E. D. A., & Ch, M. (1924). The Abdominal distribution of the Vagus. *Journal of anatomy*, 59 (Pt 1), 18–40.

- Mcdermott, L., Swainson, S., & Howard, M. (1999). Canine Insulinoma : A Case Report and Review of the Current Literature Canine Insulinoma : A Case Report. *Journals at Iowa State University Digital Repository*, 61(2).
- McKay, C. J., Imrie, C. W., & Baxter, J. N. (1993). Somatostatin and somatostatin analogues - Are they indicated in the management of acute pancreatitis? *Gut*, 34(11), 1622–1626.
- Meleo, K. (1990). Management of insuloma patients with refractory hypoglycemia. *Problems in veterinary medicine*.
- Mellanby, R. J., & Herrtage, M. E. (2002). Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamine. *Journal of Small Animal Practice*, 43(11), 506–508.
- Modlin, I. M., & Tang, L. H. (1997). Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: The last word (today). *Gastroenterology*, 112(2), 583–590.
- Mooney, C. T., & Peterson, M. E. (2004). Diagnosis and treatment of insulinoma. Em *BSAVA, Manual of Canine and Feline endocrinology* (4.^a ed., pp. 200–204). British Small Animal Veterinary Association.
- Mooney, C. T., & Peterson, M. E. (2012). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (4^o). British Small Animal Veterinary Association.
- Moore, A. S., Nelson, R. W., Henry, C. J., Rassnick, K. M., Kristal, O., Ogilvie, G. K., & Kintzer, P. (2002). Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989–1999). *JAVMA*, 221(6), 811–818.
- Nielsen, S., & Bishop, E. J. (1954). The duct system of the canine pancreas. *American journal of veterinary research*, 15(55), 266–71.
- Obradovich, J. E. (2016). *Small Animal Clinical Oncology*.
- Oriá, R. B., Anne, G., & Brito, D. E. C. (2016). FISILOGIA PANCREÁTICA: PÂNCREAS ENDÓCRINO. Em *Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica* (1.^a ed., pp. 523–574). Edgard Blucher Ltda.
- Polton, G. A., White, R. N., Brearley, M. J., & Eastwood, J. M. (2007). Improved survival in a

- retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma: Paper. *Journal of Small Animal Practice*, 48(3), 151–156.
- Pöpl, Á. G., Fonini, A., Cordova, D., & Leal, J. (2011). Tratamento quimioterápico de insulinoma com estreptozotocina em protocolo de diurese induzida em um cão. *Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, (February), 538–543.
- Ramsey, I. (2017). *BSAVA Small Animal Formulary* (9.^a ed.). British Small Animal Veterinary Association.
- Rebelato, E., Santos, L. R., Carpinelli, A. R., Rorsman, P., & Abdulkader, F. (2018). Short-term high glucose culture potentiates pancreatic beta cell function. *Scientific Reports*, 8(1), 13061.
- Reece, W. O., Howard, H. E., Goff, J. P., & Uemura, E. E. (2015). The Endocrine System. Em *Duke's Physiology of Domestic Animals* (13.^a ed., pp. 617–653). JOHN WILEY & SONS INC.
- Reece, W. O., & Rowe, E. W. (2017). *Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals* (5.^a ed.). JOHN WILEY & SONS INC.
- Ricke, J., & Klose, K. (2000). Imaging Procedures in Neuroendocrine Tumours. *Digestion*, 62(1), 39–44.
- Rijnberk, Ad; Kooistra, H. S. (2010). *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* (2.^a ed.). Die Deutsche Nationalbibliothek.
- Robben, J. H., Van Garderen, E., Mol, J. A., Wolfswinkel, J., & Rijnberk, A. (2002). Locally produced growth hormone in canine insulinomas. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197(1–2), 187–195.
- Robben, J., Pollak, Y. W. E. A., Kirpensteijn, J., Boroffka, S. A. E. B., Ingh, T. S. G. A. M. van den, Teske, E., & Voorhout, G. (2005). Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 19, 15–22.

- Shimada, A., Morita, T., Ikeda, N., Torii, S., & Haruna, A. (2000). Hypoglycaemic Brain Lesions in a Dog with Insulinoma. *J. Comp. Path.*, 122, 67–71.
- Siliart, B., & Stambouli, F. (1996). Laboratory diagnosis of insulinoma in the dog: A retrospective study and a new diagnostic procedure. *Journal of Small Animal Practice*, 37(1976), 367–370.
- Simpson, K. W., Stepien, R. L., Elwood, C. M., Boswood, A., & Vaillant, C. R. (1995). Evaluation of the long-acting somatostatin analogue Octreotide in the management of insulinoma in three dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 36(4), 161–165.
- Sliwinska-Mosson, M., Marek, G., & Milnerowicz, H. (2017). The role of pancreatic polypeptide in pancreatic diseases. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 26(9), 1447–1455.
- Tobin, R., Nelson, R., Lucroy, M., Wooldridge, J., & Feldman, E. (1999). Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(2), 226–230.
- Trifonidou, M. A., Kirpensteijn, J., & Robben, J. H. (1998). A retrospective evaluation of 51 dogs with insulinoma. *Veterinary Quarterly*, 20(October), S114–S115.
- Tsuchitani, M., Sato, J., & Kokoshima, H. (2016). A comparison of the anatomical structure of the pancreas in experimental animals. *Journal of Toxicologic Pathology*, 29(3), 147–154.
- W. Nelson, R., & Couto, C. G. (2015). *Small Animal Internal Medicine* (5^a). Elsevier.
- Wieczorek, G., Pospischil, A., & Perentes, E. (1998). A comparative immunohistochemical study of pancreatic islets in laboratory animals (rats, dogs, minipigs, nonhuman primates). *Experimental and Toxicologic Pathology*, 50(3), 151–172.
- Wisner, E., & Zwingenberger, A. L. (2015). Pancreas. Em *Atlas of Small Animal CT and MRI* (1.^a ed., pp. 551–560). Wiley Blackwell.
- Withrow, S. J., Vail, D. M., & Page, R. L. (2013). Tumors of the Endocrine System. Em *Small Animal Clinical Oncology* (5.^a ed., pp. 504–531). Elsevier.

ANEXOS

ANEXO I

Tabela 4: Análise – Insulina Endógena do Niero

Análises	Resultados	/	Valores de Referência	Unidades
ENDOCRINOLOGIA				
Insulina	8,9		5,0 - 25,0	uUI/mL

ANEXO II

Tabela 5: Análise – TLI do Niero

Análises	Resultados	/	Valores de Referência	Unidades
BIOQUIMICA				
TLI (Trypsin-like Immunoreactivity)	29,1			ng/ml
< 2.5 - Indicativo pancreática exócrina (IPE). 2.5 - 5 - Suspeito, mas não conclusivo para IPE. Recomenda-se a repetição do exame em 1 - 2 meses. > 5 - normal (descarta IPE). > 50 - Valores elevados. Considerar causas extra pancreáticas como desidratação severa ou doença renal.				

ANEXO III

Tabela 6: Análises sanguíneas do Niero na altura das crises convulsivas

Parâmetro	Resultado	Valor de Referência	Unidades
Ácidos biliares pré-prandiais	< 5	<input type="checkbox"/> < 12 – Normal; consistente com função hepática suficiente <input type="checkbox"/> 12-25 – Equívoco; repetir exame no caso de suspeita de insuficiência hepática <input type="checkbox"/> > 25 – Consistente com diminuição da função hepática	μmol/L
Ácidos biliares pós-prandiais	< 5	<input type="checkbox"/> < 12 – Normal; consistente com função hepática suficiente <input type="checkbox"/> 12-25 – Compara com resultado dos ácidos biliares pré-prandiais <input type="checkbox"/> > 25 – Consistente com diminuição da função hepática ou contração de vesícula biliar	μmol/L
Albumina	3.0	<input type="checkbox"/> 2.2 – 3.9	g/dL

ANEXO IV

Tabela 7: Análise da Frutosamina antes e durante a realização da terapia insulínica (Niero)

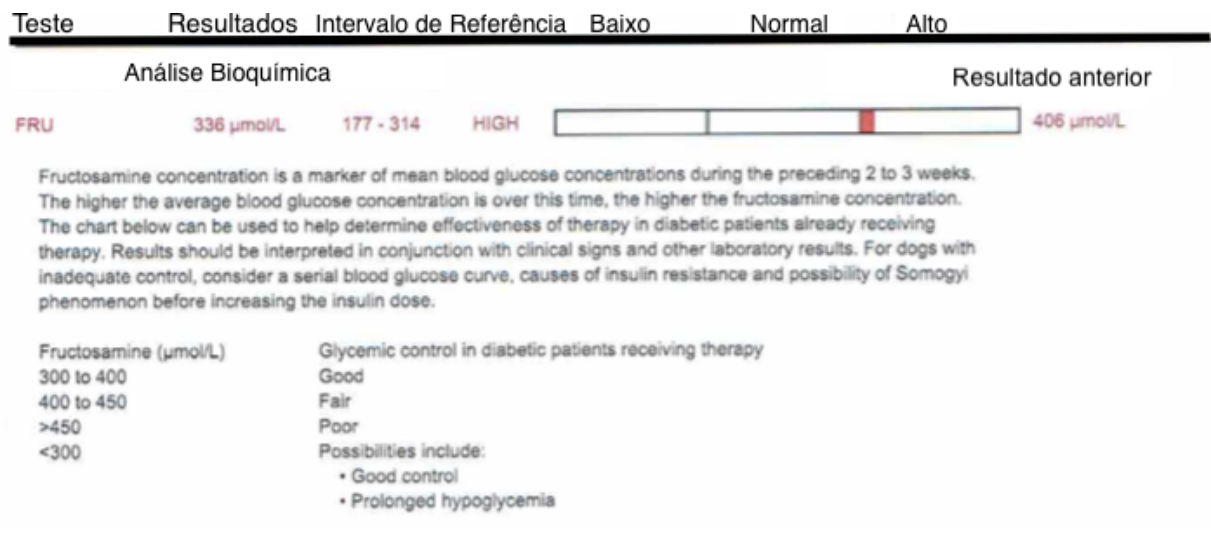
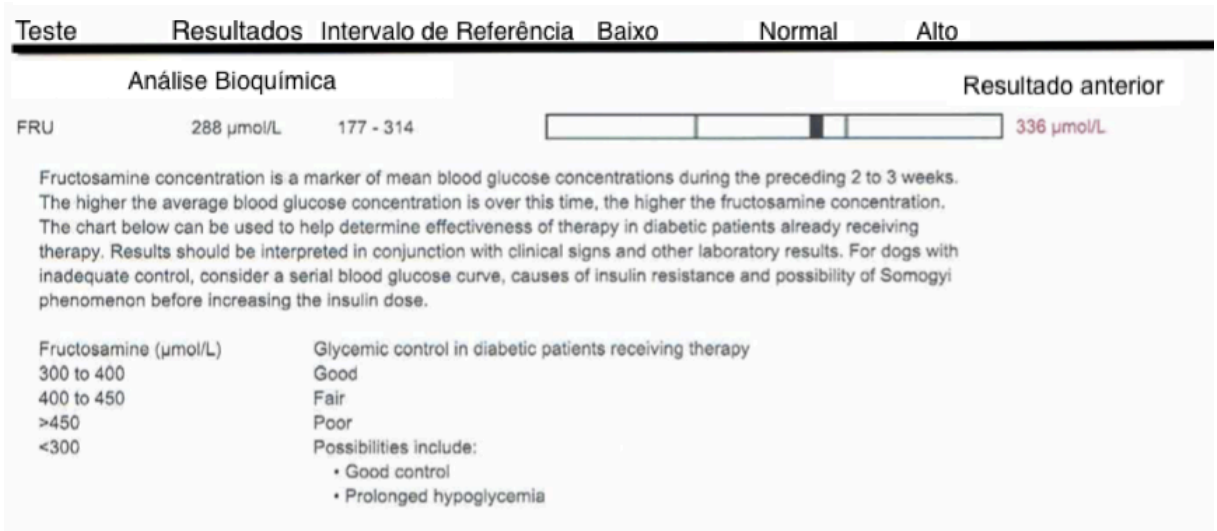


Tabela 8: Análise da Frutosamina durante a realização da terapia insulínica e após resolução da hiperglicemia (Niero)



ANEXO V

Figura 9: Análise Histopatológica do nódulo pancreático

Material recebido

Foi recebido nódulo pancreático, com 2 x 1,5 x 1,5 cm.

Exame microscópico

O nódulo enviado corresponde a proliferação neoplásica delimitada por fina cápsula fibrosa, formada por células epiteliais em arranjo tubular. Os tubos, de diâmetro variável, encontram-se inseridos em estroma delicado. O revestimento é constituído por epitélio simples cilíndrico a cúbico, com núcleo regularmente polarizado. A anisocariose é marcada com algumas células macronucleadas. Observa-se alguns focos de hemorragia e hemossiderina em células macrofágicas do estroma. O número de células em mitose é inferior a uma por cada dez campos em grande ampliação. Em redor do tecido neoplásico tubular identifica-se tecido igualmente neoformado constituído por cordões paralelos de células epiteliais vacuolizadas, com pequenos capilares interpostos entre os cordões. A lesão parece estar totalmente contida no fragmento extirpado.

Diagnóstico

Foi extirpado carcinoma tubular do pâncreas de malignidade média, inserido em insulinoma.

Recomendações/ Comentários

Recomenda-se vigilância do pâncreas remanescente e dos linfonodos tributários, atendendo à possibilidade de metastização do carcinoma tubular. Não se exclui ainda a hipótese de metastização à distância.

ANEXO VI

Tabela 10: Análise – Insulina Endógena (Maria)

Análises	Resultados	/	Valores de Referência	Unidades
ENDOCRINOLOGIA				
INSULINA	46,8		5,0 - 25,0	uUI/mL

ANEXO VII

Tabela 11: Hemograma e Bioquímicas realizados após a resolução cirúrgica da piômetra (Maria)

Parâmetro	Resultado	Valor de Referência	Unidades
Eritrócitos	5,12 ↓	5,65 – 8,87	M/ μ L
Hematócrito	33,6 ↓	37,3 – 61,7	%
Hemoglobina	12,4 ↓	13,1 – 20,5	g/dL
VCM	62,7	61,6 – 73,5	fL
HCM	23,5	21,2 – 25,9	pg
Reticulócitos	18,6	10 – 110	K/ μ L
Neutrófilos	40,92 ↑	2,95 – 11,64	K/ μ L
Monócitos	5,98 ↑	0,16 – 1,12	K/ μ L
Eosinófilos	0,01 ↓	0,06 – 1,23	K/ μ L
Plaquetas	376	148 – 484	K/ μ L
Glicose	58	70 – 143	mg/dL
Albumina	2,5	2,2 – 3,9	g/dL
ALT	159 ↑	10 – 125	U/L

↑- acima do valor de referência; ↓ - abaixo do valor de referência

ANEXO VIII

Tabela 12: Teste de estimulação com ACTH (Maria)

Parâmetro	Resultado	Valor de Referência	Unidade
Cortisol	6,2	<input type="checkbox"/> < 2 – Na presença de sinais clínicos, o resultado é consistente com Hipoadrenocorticism <input type="checkbox"/> 2 – 6 – Inconclusivo <input type="checkbox"/> 6 – 18 - normal <input type="checkbox"/> 18 – 22 – possibilidade de <i>Cushing</i> <input type="checkbox"/> > 22 – Na presença de sinais clínicos, o resultado é consistente com Hiperadrenocorticism	µg/dL

ANEXO IX

Tabela 13: Análise – Insulina Endógena realizada em 2018 (Kiko)

Análises	Resultados	/	Valores de Referência	Unidades
ENDOCRINOLOGIA				
Insulina	29,0			mU/L
<p>A interpretação da insulina sérica deve ser sempre avaliada na mesma amostra de sangue em que se determinou a concentração de glicose.</p> <p>Os valores de insulina em cães saudáveis, em jejum, estão entre 5 e 20 mU / l. Em cães com suspeita clínica, as concentrações de insulina que excedem 20 mU / l em conjunto com medições repetidas de glicose abaixo de 60 mg / dl (3,3 mmol / l) apoiam o diagnóstico de insulinoma.</p> <p>Os seguintes valores de referência correspondem a amostras com os níveis de glicose abaixo de 60 mg / dl (3,3 mmol / l) em jejum.</p> <p>Concentração de insulina no soro:</p> <ul style="list-style-type: none"> - > 20 mU / l : Alto nível de insulina, insulinoma provável. - 10-20 mU / l : Nível normal / alto de insulina, possível insulinoma - 5-10 mU / l : nível de insulina baixo / normal, insulinoma improvável, mas não pode ser descartado. - <5 mU / l : Nível de insulina baixo / indetectável, insulinoma muito improvável. 				

ANEXO X

Tabela 14: Análise – Ácidos Biliares pré e pós-prandiais (Kiko)

Parâmetro	Resultado	Valor de Referência	Unidades
Ácidos biliares pré-prandiais	< 5	<input type="checkbox"/> < 12 – Normal; consistente com função hepática suficiente <input type="checkbox"/> 12-25 – Equívoco; repetir exame no caso de suspeita de insuficiência hepática <input type="checkbox"/> > 25 – Consistente com diminuição da função hepática	μmol/L
Ácidos biliares pós-prandiais	7,0	<input type="checkbox"/> < 12 – Normal; consistente com função hepática suficiente <input type="checkbox"/> 12-25 – Compara com resultado dos ácidos biliares pré-prandiais <input type="checkbox"/> > 25 – Consistente com diminuição da função hepática ou contração de vesícula biliar	μmol/L

ANEXO XI

Tabela 15: Teste de estimulação com ACTH (Kiko)

Parâmetro	Resultado	Valor de Referência	Unidade
Cortisol	10,0	<input type="checkbox"/> < 2 – Na presença de sinais clínicos, o resultado é consistente com Hipoadrenocorticism <input type="checkbox"/> 2 – 6 – Inconclusivo <input type="checkbox"/> 6 – 18 - normal <input type="checkbox"/> 18 – 22 – possibilidade de <i>Cushing</i> <input type="checkbox"/> > 22 - Na presença de sinais clínicos, o resultado é consistente com Hiperadrenocorticism	µg/dL

ANEXO XII

Tabela 16: Análises Sanguíneas durante a fase inicial convulsiva do Kiko

Parâmetro	Resultado	Valor de Referência	Unidades
ALT	176 ↑	10 – 125	U/L
Albumina	2,5	2,3 – 4,0	g/dL
Glicose	53 ↓	70 – 143	mg/dL

↑ - acima do valor de referência; ↓ - abaixo do valor de referência

ANEXO XIII

Tabela 17: Ionograma do Kiko

Parâmetro	Resultado	Valor de Referência	Unidades
Na	149	144 - 160	mmol/L
K	4,2	3,5 – 5,8	mmol/L
Cl	110	109 - 122	mmol/L